ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

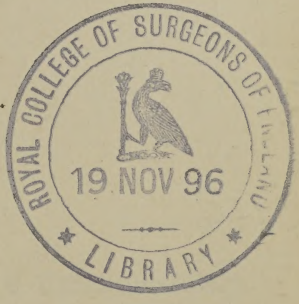
DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

XIV.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1896.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

SEINEM VEREHRTEN FREUNDE UND GÖNNER,

DEM NESTOR DER PHARMACEUTEN RUSSLANDS,

Herrn Geheimrath Professor emeritus JULIUS TRAPP

IN AUSGEZEICHNETER HOCHACHTUNG

GEWIDMET

VOM HERAUSGEBER.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
19 NOV 96
LIBRARY

Inhaltsverzeichniss.

I. Ein Beitrag zur Kenntniss der Sarsaparille. Von Witold v. Schulz aus Preny in Polen.

	Seite
A. Historisches	1
B. Botanisches	6
C. Pharmakognostisches	7
1. Sarsaparillen mit einer O-Scheide	12
2. Sarsaparillen mit einer C-Scheide	13
D. Chemisches	14
1. Uebersicht der einschlägigen Literatur	14
2. Eigene Darstellung des Parillins	18
3. Darstellung des Sarsasaponins	19
4. Eigenschaften des Parillins und Sarsasaponins	20
5. Reactionen der beiden neuen Saponinsubstanzen	21
6. Bestimmung der Molekulargrösse der Sarsaparillglykoside mittelst Raoult's Gefriermethode	23
7. Elementaranalysen der Sarsaparillglykoside	24
8. Löslichkeitsverhältnisse der neuen Sarsaparillglykoside	31
9. Krystallwassergehalt der Sarsaparillglykoside	32
a) Parillin	32
b) Sarsasaponin	32
c) Smilasaponin	33
10. Schmelzpunktbestimmungen	33
11. Rotationsvermögen des Parillins, Sarsasaponins und des Smilasaponins	34
12. Benzoylverbindungen der Sarsaparillglykoside	34
a) Darstellung und Eigenschaften der Benzoylverbindungen	35
b) Zusammensetzung der Benzoylverbindungen	35
13. Deutung der die Formeln betreffenden Ergebnisse	36
14. Spaltungsanalysen	38
a) Parillin	39
b) Sarsasaponin	40
c) Smilasaponin	40
15. Spaltungsproducte	41
a) Eigenschaften des Parigenins und des Sarsasapogenins	41
b) Quantitative Zusammensetzung des Parigenins und Sarsasapogenins von verschiedenen Darstellungen	42
16. Untersuchung der aus den Sarsaparillglykosiden abgespaltenen Glykose	43

Seite

17. Oxydation des Parillins und des Sarsasaponins mittelst Salpetersäure 44
18. Quantitative Bestimmung der Feuchtigkeit, Asche und sämmtlicher Saponinkörper in den Sarsaparillen (mit Tabelle) 46

E. Pharmakologisches 46
I. Versuche an Fröschen 47
1. Versuche mit Einspritzung der Sarsaparillglykoside in den Rückenlymphsack 47
2. Versuche an Fröschen mit Einspritzung von Sarsasaponin in den Unterschenkel 48
3. Ueber die Wirkung des Sarsasaponins auf die isolirte Muskulatur 49
4. Wirkung des Sarsasaponins auf die motorischen Nerven . . . 49
5. Wirkung auf das isolirte Herz 50
a) Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat 50
b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt 56
II. Versuche an Warmblütern 58
1. Wirkung auf defibrinirtes Blut extra corpus 58
Tabelle der Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung 100fach verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien . . 59
2. Wirkung auf undefibrinirtes Blut extra corpus 60
3. Wirkung bei intravenöser Injection 61
a) Versuche mit Parillin 61
b) Versuche mit Sarsasaponin 62
c) Versuche mit Smilasaponin von E. Merck 64
4. Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz 69
5. Wirkung auf den freigelegten Magen und Darm nach intravenöser Injection 70
a) Parillin 70
b) Sarsasaponin 72
6. Wirkung bei subcutaner Application 72
a) Sarsasaponin 72
b) Parillin 73
7. Wirkung bei Application per os 73
8. Versuche über die Ausscheidung des Sarsasaponins 75
Schlüsse 78

II. Ein Beitrag zur Kenntniss einiger weiteren Saponinsubstanzen, namentlich der der rothen Seifenwurzel. Von Demselben.

I. Ueber die rothe Seifenwurzel 82
A. Chemischer Theil 82
1. Darstellung des wirksamen Princips 82
2. Eigenschaften des Saporubrins 83
3. Löslichkeitsverhältnisse 83
4. Reactionen 84
5. Rotationsvermögen des Saporubrins 84
6. Molekulargewichtsbestimmungen 84
7. Elementare Zusammensetzung des Saporubrins und einiger verwandter Substanzen 85
8. Zusammensetzung der Benzoylverbindung des Saporubrins . . 88
9. Spaltungen des Saporubrins und einiger verwandten Substanzen 88
a) Spaltung des Saporubrins 88
b) Spaltung des Quillajasapotoxins von Trommsdorff . . . 89
c) Spaltungen des Quillajasapotoxins von Kobert und Pachorukow 89
10. Elementaranalysen verschiedener Sapogenine (mit Tabelle) . . 90
11. Eigenschaften des bei intensiverer Spaltung entstehenden Sapogenins 93
12. Molekulargewichtsbestimmungen 93

Seite
13. Vergleich meiner Sapogenine mit denen anderer Autoren . . 94
14. Tabelle der procentischen Zusammensetzung der verschiedenen analysirten Saponinsubstanzen 94
15. Tabelle der Substanzen, deren procentische Zusammensetzung zu der von Prof. Kobert für die Saponine aufgestellten Formel passt 96
16. Vergleich der Spaltungsanalysen anderer Autoren mit den eigenen 97
17. Prüfung der aus dem Saporubrin abgespaltenen Glykose . . . 97
18. Spaltungsformel 98
19. Quantitative Bestimmung des Saporubringehaltes der Saponaria rubra 99
B. Pharmakologischer Theil 99
1. Wirkung des Saporubrins bei intravenöser Application . . . 99
2. Wirkung des Saporubrins bei Application per os 101
3. Wirkung des Saporubrins bei subcutaner Application 101
a) Bei Kaltblütern 101
b) An Warmblütern 101
4. Wirkung auf das Herz 102
a) Durchströmung des ausgeschnittenen Froschherzens am Williams'schen Apparat 102
b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt 104
5. Wirkung auf Blutkörperchen 105
Ergebnisse 105
II. Ueber einige wirkliche oder vermeintliche Saponinsubstanzen 106
A. Ueber die Wirkung des mit Baryt gereinigten käuflichen Saponins 106
B. Prüfung des Rosskastanienextractes auf Saponinsubstanzen 107
1. Verarbeitung nach der Barytmethode 108
2. Verarbeitung nach der Bleimethode 108
C. Ueber die quantitative Zusammensetzung des Herniariasaponins und des Yuccasaponins 109
1. Ueber Yuccasaponin 109
2. Ueber Herniariasaponin 110
D. Einiges über das Melanthin aus Nigella sativa 111
E. Ueber ein Glykosid aus Chionanthus virginica 113

III. Ueber den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze.

Von Eduard Marquis aus Dorpat.

I. Die neueren Morphinabscheidungsmethoden 118
1. Methoden für Organe 119
2. Methoden für Blut 119
3. Methoden für Speichel 120
4. Methoden für Fäces 120
5. Methoden für Harn 121
II. Eigene Bemerkungen über die Abscheidungsmethoden der Autoren . 123
III. Gang der eigenen Untersuchung 129
IV. Neue Morphinreagentien 131
V. Krystallisationsverhältnisse des abgeschiedenen Morphins 138
VI. Quantitativer Nachweis des isolirten Morphins 140
1. Ausführung der Bestimmung mittelst Quecksilberjodidjodkalium 141
2. Ausführung der colorimetrischen Bestimmung 142
VII. Die bisherigen Ergebnisse der Autoren über das physiologisch-chemische Verhalten des Morphins im Organismus 143
A. Ueber das im Organismus unverändert gebliebene Morphin . . 143
1. Harn 143
a) Positive Resultate 143
b) Negative Resultate 145
2. Magen 145
3. Darm und Fäces 147

Seite
4. Blut 148
5. Leber 149
6. Milz, Herz, Lungen, Galle, Speichel, Muskeln, Gehirn und Rückenmark 149
B. Ueber das im Organismus irgend wie chemisch veränderte Morphin 150
VIII. Eigene Ergebnisse 153
1. Der unveränderte Theil des eingespritzten Morphins 154
2. Der gepaarte Theil des eingespritzten Morphins 154
3. Der umgewandelte Theil des eingespritzten Morphins 156
4. Ueber die Bildung von Oxydimorphin im Organismus 157
IX. Die Vertheilung des eingeführten Morphins im Organismus (mit Tabelle) 159
X. Ueber Morphinätherschwefelsäure 166
XI. Gesammtergebnisse 168
XII. Anhang: Ueber das Pancin 169
XIII. Literatur 172

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
19 NOV 96
LIBRARY

I.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Sarsaparille.

Von

Witold v. Schulz aus Preny in Polen.

Die nachstehende Arbeit ist schon im April 1892 in Dorpat als Magisterdissertation erschienen, wurde bisher aber nicht abgedruckt, weil die in derselben enthaltenen chemischen Angaben bei Prüfung derselben in einer chemischen Fabrik nicht die gewünschte Bestätigung fanden. Ich habe darauf hin später nochmals die von mir angegebene Darstellungsmethode des Sarsasaponins nachgeprüft und muss dieselbe auch jetzt wieder als richtig hinstellen. Dass dasselbe sich nicht zu fabrikmässiger Darstellung eignet, hat seinen Grund lediglich darin, dass die Darstellung mühsam und kostspielig und die Ausbeute sehr gering ist. Da nun auch die Nachfrage nach dieser Substanz von Seiten der Praktiker trotz der Bemühungen Prof. Kobert's minimal geblieben ist, wird sich vermuthlich nie ein Händler finden, welcher nach meinen Vorschriften zu arbeiten gewillt ist. Ich veröffentliche meine Arbeit ja aber auch gar nicht etwa nur aus praktischen Gesichtspunkten, sondern aus theoretischen, indem ich in eine Kette von pharmakologischen Untersuchungen über die Substanzen der sogen. Saponingruppe, welche in unserem Institute nach dem Vorgange und unter Leitung des Prof. Kobert von Pachorukow, Atlass, Tufanow und namentlich von Kruskal ausgeführt worden sind, ein neues Glied einfüge.

A. Historisches.

Der Name Sarsaparilla, eigentlich Zarza parilla, stammt nach Flückiger von der spanischen Bezeichnung für die in Spanien vorkommende Smilax aspera L., welche dort Zarzaparilla heisst, von *zarza* (portugiesisch *salsa*), Brombeerstrauch, und *parilla* (portugiesisch

parilha), Diminutivum von *parra*, Weinstock, wegen der stacheligen Stengel und weinartigen Blattranken, vermittelst deren die Pflanze gleich dem Weinstock emporklimmt. Dieser Name Sarsaparilla wurde von den Spaniern später auf die amerikanischen Smilax-Arten übertragen.

Die Sarsaparilla ist in Deutschland schon im 16. Jahrhundert, in Russland mit dem Aufkommen der ersten Pharmakopöe dem Arzneischatze der Aerzte einverleibt worden; die arzneiliche Benutzung von Seiten der Eingeborenen ist in Amerika nach Schleiden[1]) schon lange vor dem Eindringen der Spanier im Gebrauch gewesen, wobei Flückiger[2]) jedoch bemerkt, dass dies zwar wahrscheinlich, jedoch nicht bewiesen ist.

Schon Pedro de Cieza de Leon, welcher zwischen 1532 und 1550 Südamerika besuchte, rühmt die Wurzel gegen Syphilis und bezeichnet die aus der Provinz Guajaquil stammende als die wirksamste. Nach Nicolas Monardes[3]) ist die Droge um 1536 erst aus Mexiko, dann aus Honduras und Guajaquil nach Sevilla gebracht worden, also vor dem Sassafras, welcher erst zwischen 1560 und 1565 bekannt wurde. Al. v. Humboldt[4]) sagt über Sarsaparilla Folgendes: „Der Hauptzweck bei den Einfällen (von Seiten der Indianer) auf dem Rio Calaburi ist Sarsaparille und die aromatischen Samen des Pucherylorbeers zu sammeln. Man geht dieser kostbaren Producte wegen bis auf zwei Tagereisen von Esmeralda an einen See nördlich von Cerro Unturan hinauf und zwar über die Trageplätze zwischen dem Pacimoni und Idapa und dem Idapa und Mavaca, nicht weit vom See desselben Namens. Die Sarsaparille von diesem Landstrich steht in Gran-Para, in Angostura, Cumana, Nueva, Barcelona und anderen Orten von Perra Firma unter dem Namen Zarza del Rio Negro in hohem Rufe. Es ist die wirksamste von allen, die man kannte; man zieht sie der Zarza aus der Provinz Caracas und von den Bergen von Merida weit vor. Sie wird sehr sorgfältig getrocknet und absichtlich dem Rauche ausgesetzt, damit sie schwächer wird. Die Schlingpflanze wächst in Menge an den feuchten Abhängen der Berge Untaran und Archivaquery. Wir fanden zwölf neue Arten, von denen Smilax syphilitica von Cassiquiare und Smilax officinalis vom Magdalenenstrome wegen ihrer harntreibenden Eigenschaften die gesuchtesten sind. Da syphilitische Uebel hier zu Lande unter Weissen und Farbigen so gemein als gutartig sind, so wird in den spanischen Colonien eine sehr bedeutende Menge Sarsaparille als Heilmittel gebraucht."

Nicht lange nach dem Erscheinen[5]) oder richtiger nach dem

---

[1]) Handbuch der botanischen Pharmakognosie, 1857, p. 69—81.

[2]) Archiv der Pharmacie Bd. **210** (der dritten Reihe Bd. **10**), 1877, p. 532.

[3]) Simplicium medicamentorum historia. Bis vor Kurzem war die beste Ausgabe die von Clusius (Antverpiae 1593, p. 348); jetzt hat R. Stünzner dieses interessante Werk unter dem Titel „Die Schrift des Monardes über die Arzneimittel Amerikas" (Halle a. S. 1895) übersetzt und dadurch Jedermann leicht zugängig und verständlich gemacht.

[4]) Reise in die Aequinoctialgegenden des neuen Continents (Stuttgart 1800), Bd. **3**, p. 390.

[5]) Dass die Syphilis Jahrhunderte, ja wohl Jahrtausende vor dieser Zeit bereits existirt hat, wird seit dem Erscheinen des klassischen Werkes von Proksch wohl Niemand mehr in Zweifel ziehen. Ich begnüge mich, es zu citiren:

massenhaften Auftreten der Lustseuche in Europa (1530) wurde aus den südlichen Gegenden des neu entdeckten Welttheils von den Spaniern die Sarsaparilla[1]) als ein sicheres Heilmittel gegen jene gefürchtete Krankheit bei uns eingeführt. Ihr verhältnissmässig hoher Preis drängte sie jedoch theilweise sehr zurück, als Lucas Ghini die amerikanischen Wurzelfasern für ein Erzeugniss der im südlichen Europa heimischen Smilax aspera zu erkennen glaubte. Auch Gibert Horschius in Rom, Fallopia, Recchi, K. Bauhin, Musitanus, Forayce, in neuerer Zeit Jäger und T. Holl, ebenso Apotheker Banon zu Toulon versicherten, von Smilax aspera dieselben, ja sogar grössere Heilkräfte beobachtet zu haben. Die amerikanische Sarsaparille wurde namentlich von Mattioli und Jul. Palmarius als sehr wirksam gegen die Lustseuche befunden. Proksch (Bd. 2, S. 100) bespricht die Syphiliskur von Mattioli ganz ausführlich, erwähnt dabei aber von der Sarsaparille kein Wort, während das Guajakholz wohl genannt wird. Von Palmarius oder, wie er eigentlich hiess, von Julien le Paulmier de Grentemesnil (1520—1588) sagt Proksch (Bd. 2, S. 235), dass er Antimerkurialist wie sein Lehrer Fernel war und drei Quartseiten lange Recepte schrieb; der Sarsaparille geschieht von Proksch keine Erwähnung. Wohl aber nennt Proksch dieselbe unter den Mitteln von Johann Weyer (1515—1588) und von Monardes. Gerade weil Proksch die wichtigste Stelle von Mattioli nicht anführt, will ich es thun; sie lautet: „*Zarzaparillae decoctum omnium remediorum contra luem veneream valde optimum est.*“ Auch sorgfältige Beobachtungen von Franz Ximenez, Vidus Vidius, Trincavella, Fallopia, Nicolaus Massa, Prosper Alpinus, Amatus Lusitanus, Leroi, Störck, Hiost und vielen Anderen stellten deren Heilkräfte gegen die Krankheit ausser Zweifel. Freilich sammelten Montanus, Fracantianus, Guarguantus, Johren, Chamberet, K. Sprengel und viele Andere minder günstige Erfahrungen und schmälerten den Ruf, ohne indess an die häufigen Verfälschungen der Sarsaparille zu erinnern, oder den Grund der unzulänglichen Wirksamkeit in alten geruch- und geschmacklosen oder gar verfälschten Wurzeln oder in einer unzweckmässigen Verordnung oder einer ungeregelten, abgekürzten Kurweise und vernachlässigten Diät zu suchen. Wittich, Claudin, Spiess, Quarin lobten die Sarsaparilla in der Gicht, John Brisbane gegen krebsartige Zustände. Im Allgemeinen und längere Zeit bediente man sich der Sarsaparille nur nach der älteren Methode, „remède de Cuisinier“. Später wurde die Wurzel, zumal gegen die hartnäckigen Fälle der venerischen Vergiftung, sowie gegen die unglücklichen Wirkungen des in überschüssigen Gebrauch gezogenen Quecksilbers vorzugsweise mit anderen Mitteln in Ptisanen und Syrupformen nach eigenthümlichen Kurmethoden verordnet, welche bis auf unsere Tage ihr Ansehen nicht verloren. Selbst die von den beiden Charlatanen, dem Wundarzt Callac und dem Kupferschmelzer Vinache, bei der Be-

---

J. K. Proksch, Die Geschichte der venerischen Krankheiten. Eine Studie. Erster Theil, Alterthum und Mittelalter; zweiter Theil, Neuzeit (Bonn 1895). Auch die Behandlung der Krankheit mit Sarsaparille wird darin gehörig berücksichtigt.

[1]) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre von Dr. Ferdinand Ludwig Strumpf, Bd. 2 (Berlin 1855), p. 320.

reitung solcher Arzneitränke eingeführte dunkle und zweideutige Sitte des Einhängens metallener Stoffe (Gold, Quecksilber, Spiessglanz) in selbige hat man überall lange Zeit hindurch beibehalten.

Die meiste Beachtung erlangte das von dem Dresdener Militär- und Hofarzt Joh. Friedr. Zittmann in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts als Geheimmittel angewandte und bewährte „Decoct", dessen Zusammensetzung erst Theden[1]) mittheilte, nachdem er solche von dem Regimentschirurg Proebisch erfahren, der sie Zittmann verdankte.

Fast gleiche Berühmtheit erreichte der von dem Apotheker Boiveau 1764 erfundene und von ihm unter dem käuflich erworbenen Namen Laffecteur[2]) empfohlene „Rob" oder richtiger „Roob", für dessen grosse Wirksamkeit sich die 1776 zur Prüfung desselben zusammengetretene Commission einstimmig erklärte. Auch der königliche Leibarzt Delassonne stellte die überzeugendsten Versuche damit an und forderte die medicinische Gesellschaft zu weiteren Untersuchungen auf, welche nicht minder günstig ausfielen.

Seit dieser Zeit wurde das Arcanum schnell verbreitet. Seitdem (Boiveau-) Laffecteur 1781 den ehrenvollen Auftrag, sein Mittel für die Marine und Schiffshospitäler zu liefern, erhalten hatte, nahmen auch die Praktiker keinen Anstand mehr, dasselbe in den verzweifelten Fällen entarteter Syphilis zu verordnen. Der Erfolg rechtfertigte das Zutrauen. Indess blieb die Zusammensetzung des Syrups ein Geheimniss, bis Anton Lavaresi nach zuverlässigen Prüfungen im Jahre 1819 der Akademie zu Neapel darüber die nöthige Eröffnung machte. Er hatte dasselbe 1802 von einem Apotheker erfahren, der 1778 mit Maquer an der Bereitung des Roobs gearbeitet hatte.

Ausser beiden Mitteln benutzte man hauptsächlich noch die „Ptisane" von Fels oder Peltz, einem deutschen Advokaten, der in die Heilkunde pfuschte und das Geheimniss der Zubereitung seinem Sohne vererbte, der aber die Vorschrift dem Dr. Boyer mittheilte, von dem sie Recluz erhielt und bekannt machte; ferner den von Cullerier, Steph. St.-Marie, Renard u. A. als sehr wirkungsvoll bestätigten Trank des Vigaroux zu Montpellier, die portugiesische Abkochung, die Ptisane von Pallin, Cambieri, Malpighi, Quarin, den Liquor antivenereus Rotomagensis, Werlhof's blutreinigende Latwerge, die von Cuisinier, Svelnos, Mittié und Stevens gegen Lustseuche empfohlenen Syrupe.

Obgleich die Sarsaparille, wie wir gesehen haben, solch alten Ruf als Heilmittel besitzt, so ist sie in diesem Jahrhundert von den meisten Aerzten allmählig verlassen worden; aber beim Landvolk steht sie noch jetzt in hohem Ansehen. Nur in Italien, Spanien und Russland wird sie noch allgemein geschätzt. In Frankreich machten die Militärärzte Ende der sechziger Jahre gegen sie Front. So erklärte Coulier[3]), es sei Verschwendung, wenn der Staat seine Sol-

---

[1]) Theden, Neue Bemerkungen und Erfahrungen. Berlin 1871. Bd. 2.

[2]) Traité des maladies des vénériennes anciennes, récentes occultes on dégénérées et méthode de leur guérison par le rob antisyphilitique. Paris 1800.

[3]) Sur les propriétés de la Salsepareille. Rec. de mém. de médec. militaire. Août 1869, p. 154.

daten länger mit Sarsaparille kuriren wolle, denn das Mittel sei ebenso theuer als werthlos. Es wurden nämlich damals in den französischen Militärhospitälern jährlich oft 4000 kg dieser theuren Droge verbraucht. Der Kriegsminister fragte schliesslich bei der Akademie der Wissenschaften an, ob sie sich für den Nutzen dieses Mittels verbürgen könne, und als die Akademie mit Achselzucken geantwortet hatte, untersagte er den Massenverbrauch der Sarsaparille. Zwar trat in England schon 1870 Allbutt[1]) als Vertheidiger des geschmähten Mittels auf und empfahl es auf Grund langjähriger Erfahrung am Krankenhause zu Leeds als vorzüglich geeignet bei tertiären Formen, besonders bei Gummata und brandigen Geschwüren, wo Quecksilber und Jodkalium nicht mehr vertragen werden. Aber sein Mühen war umsonst; auch in England ging der Verbrauch des Mittels und die Achtung vor demselben sehr zurück. In noch höherem Grade gilt dies für die siebziger Jahre von Deutschland und Oesterreich, wo der allgemeinen Anschauung der gebildeten Aerzte durch Herm. Köhler (in seiner physiologischen Therapeutik) mit den Worten Ausdruck verliehen wurde: „*Nur Charlatane und Arzneipfuscher, welche ihre Geheimmittel selbst brauen, besitzen die Stirn, das Sarsaparilldecoct als unfehlbares Mittel gegen Syphilis etc. anzupreisen und ihm grössere Heilkräfte zu vindiciren.*“ Mitte der achtziger Jahre ist dann langsam wieder ein Rückschlag eingetreten, indem namentlich die Wiener Schule, welche in der Behandlung der Syphilis doch eine enorme Erfahrung hat, sich von Neuem dem alten Mittel zuwandte. So erklärte Kaposi auf dem Congresse für innere Medicin zu Wiesbaden 1886 unumwunden, dass ihm das Zittmann'sche Decoct mehr leiste als alle Quecksilberpräparate, ja dass er mit diesem Decoct prächtige Erfolge erzielt habe. Der auf dem Gebiete der Pharmakotherapie ebenfalls sehr erfahrene C. Binz trägt kein Bedenken, in der 1891 erschienenen zweiten Auflage seiner Vorlesungen über Pharmakologie (S. 504) den Ausführungen von Kaposi dahin beizupflichten, dass er neben den Merkurialien (Schmierkur etc.) das Sarsaparilldecoct als nützlich anerkennt. So sind wir denn also nach 350 Jahren fast genau wieder auf dem Standpunkte von Monardes angelangt, welcher sich über die Syphilisbehandlung folgendermassen äusserte: „*Wofern nun die Krankheit dermassen eingewurzelt, dass sie durch obgesetzte ordentliche Arzneien nicht weichen will, muss unterweilen zum Beschluss des Holztranks oder des Tranks der Zarzae parillae die Inunctiones oder Schmirbung derselben brauchen, welches dann mit mehrerer Sicherheit und ohne solche Gefahr, als wenn die Decocte nicht zuvor gebraucht, geschehen kann.*“ Wahrlich es ist nach allem Obigen an der Zeit, dass die medicinische Wissenschaft mit rein dargestellten Stoffen aus der Sarsaparille die 350 Jahre lang nicht gelöste Frage nach dem Werthe dieses Mittels endlich definitiv löst!

---

[1]) T. Clifford Allbutt, On the use of Sarsaparilla in syphilis. Practitioner 1870, p. 257.

B. Botanisches.

Ohne irgend daran zu denken, hier etwas Neues zu bringen oder eine erschöpfende Darstellung geben zu wollen, scheint mir doch das Nachstehende zum Verständniss der uns interessirenden Pflanze für Mediciner nöthig zu sein.

Die Gattung Smilax (Familie Liliaceae) besteht aus windenden oder mittelst Blattranken kletternden, stacheligen Halbsträuchern mit immergrünen Blättern und knotigen Wurzelstöcken, welche nach allen Richtungen die dünnen, klafterlangen Wurzeln treiben, die die officinelle Droge bilden.

Die Kenntniss der Smilaxarten, welche die Sarsaparille[1]) liefern, ist noch bis heute eine sehr mangelhafte und fusst obendrein nur auf unvollständigen Herbarienexemplaren.

Wahrscheinlich werden noch mehrere Sarsaparille liefernden Arten entdeckt werden, als jetzt schon bekannt sind, und ebenso ist es denkbar, dass bei genauer Kenntniss verschiedene, vielleicht nur durch Standortsverhältnisse entstandene Arten wieder zu einer gemeinsamen Stammpflanze vereinigt werden. Welche Arten die beste Sarsaparille liefern, darüber herrscht grosses Dunkel, denn eigentlich ist nur Smilax medica nach den Schiede'schen Untersuchungen als die Stammpflanze der ostmexikanischen oder Veracruz-Sarsaparille mit einiger Sicherheit bekannt; und ebenso scheint es wahrscheinlich, dass nach den Beobachtungen von Hanbury[2]), welcher Smilax officinalis nebst Wurzeln vom Magdalenenstrom durch Warszewicz erhalten hatte, letztere Pflanze die Stammpflanze der Sarsaparille von Jamaica ist.

Smilax syphilitica, welche nach den Pöpping'schen Untersuchungen eine Sarsaparille liefernde Pflanze sein sollte, erklärt Spruce nach seinen Beobachtungen am Rio Negro als völlig werthlos. Flückiger meint: „*Ohne Zweifel giebt es nur einige wenige, vielleicht ausschliesslich Centralamerika und Südamerika angehörige Smilaxarten, welche dem Begriffe der Sarsaparille entsprechen.*“

Die wichtigsten und bekanntesten Arten sind kurz folgende:

1. Smilax medica *Cham.* et *Schlechtendal*[3]), von Schiede 1829 am Ostabhange der mexikanischen Cordilleren entdeckt.

2. Smilax officinalis *Humb., Bonpl.* et *Kunth*[4]), von Humboldt auf seinen Reisen in die Aequinoctialgegenden des neuen Continents im Jahre 1805 am Magdalenenstrome entdeckt, ist 1822 von Kunth näher beschrieben worden.

3. Smilax syphilitica *Humb., Bonpl.*[5]) et *Kunth.* Am Cassiquiare, Rio Negro, Orinoco.

4. Smilax papyracea *Duhamel.* In den Gegenden wie syphilitica und in Guyana.

---

[1]) Köhler's Medicinalpflanzen. Bd. **2**, p. 99.
[2]) Nova genera et species plantarum etc. Vol. **1**, p. 271.
[3]) Linnaea Tom. **6**, p. 47.
[4]) Synopsis plantarum (1822), p. 278.
[5]) Humb. und Bonpl. in Wittd. spec. **4**, p. 780.

5. Smilax pseudosyphilitica. Am Rio Negro, Rio Janeiro, Cassiquiare, Guyana.

Eine Species Smilax cordato-ovata *Richard* ist ganz zweifelhaft; sie soll nach Flückiger und Hanbury zu Smilax Schomburgkiana *Kunth* gehören und ist in Surinam und der brasilianischen Provinz Bahia einheimisch.

Was der Name der Stammpflanze der im Handel vorkommenden Sarsaparillsorten anbetrifft, so ist er, wie Arthur Meyer[1]) gezeigt hat, für keine mit Sicherheit bekannt. Was die Cultur, Einsammlung und Einpackung der Sarsaparillen anbetrifft, so verweise ich den Leser auf die ausführlichen Bücher der Pharmakognosie, auf die unten angeführten Werke, sowie auch auf die Arbeit von Ferdinand Otten[2]).

Abbildung und Beschreibung der Sarsaparillen findet man in folgenden Tafelwerken:

Nees v. Esenbeck, Suppl., Taf. 7 (Smilax medica); Martius, Flor. brasil., III, Taf. 1 (Smilax papyracea); Berg und Schmidt, Offiz. Gew. XVII a (Smilax syphilitica und pseudosyphilitica); Bentley and Trimen, Med. pl., Taf. 289 (Smilax officinalis), Taf. 290 (Smilax medica); Luerssen, Handb. d. syst. Bot. II, 396; Karsten, Deutsche Flora 433; Wittstein, Pharm. 728; Köhler's Medicinalpflanzen, Bd. 2, Taf. 99 (Smilax medica).

C. Pharmakognostisches.

M. J. Schleiden[3]), welcher bekanntlich eine Zeitlang auch in Dorpat Professor war, ist durch die mikroskopische Untersuchung der Sarsaparillen der Begründer der mikroskopischen Pharmakognosie geworden und hat sich dadurch ein ausserordentliches Verdienst erworben. Nach ihm folgten in der mikroskopischen Untersuchung der Sarsaparillen F. A. Flückiger[4]), A. Wiegand[5]), O. Berg[6]), Bentley[7]), Pocklington[8]), H. Hager[9]), A. Vogl[10]), Hart-

[1]) Ueber Smilax China L. und über die Sarsaparillwurzeln. Archiv der Pharmacie Bd. **218** (1881), p. 272—290.

[2]) Vergleichende histologische Untersuchung der Sarsaparillen aus der pharmakognostischen Sammlung des pharmaceutischen Instituts zu Dorpat, nebst einem Beitrage zur Kenntniss dieser Droge. Inaug.-Dissert. Dorpat 1876. — Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie. N. F. Jahrg. **11**, 1876, p. 74.

[3]) Handbuch der botanischen Pharmakognosie (Leipzig 1857), p. 69—81. Vergl. auch Archiv der Pharmacie Bd. **102**, p. 25—64.

[4]) Pharmakognosie des Pflanzenreichs. 3. Aufl. Berlin 1891.

[5]) Lehrbuch der Pharmakognosie. Berlin 1887.

[6]) Anatomischer Atlas zur pharmaceutischen Waarenkunde. Berlin 1865.

[7]) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, herausgegeben von Dr. Wiggers und Dr. A. Husemann für 1853, p. 22.

[8]) Pharmac. Journ. and Transact. 3. Serie. III, p. 341 u. 382.

[9]) Handbuch der pharmaceutischen Praxis. Berlin 1886.

[10]) Commentar zur österreichischen Pharmakopöe von Dr. Fr. C. Schneider und Dr. A. Vogl. Wien 1881.

wich[1]), J. Möller[2]), Arthur Meyer[3]), F. Otten[4]) und Emil D. Dwořák[5]). Ich möchte vor Allem die Arbeit von Ferdinand Otten hervorheben, die, wie ich sehe, nicht die genügende Beachtung bei den Pharmakognosten, trotz ihrer Fülle von werthvollen Ergebnissen, gefunden hat, und sodann die vor Kurzem erschienene Veröffentlichung „Ueber Sarsaparilla" von E. M. Dwořák.

Otten, dem das Material der Dorpater — bekanntlich sehr grossen — pharmakognostischen Sammlung von Prof. Dragendorff zur Verfügung gestellt wurde, hat in seiner Dissertation sehr eingehende histologische Untersuchungen unter Prof. Dr. E. Russow über die Sarsaparilla veröffentlicht. Auf Grundlage seiner Erfahrungen hält Verf. das Berg'sche System der Klassification der Sarsaparillen für ungenügend und bringt unter Verwerthung älterer, von Schleiden und Wiggers aufgestellter Gesichtspunkte, sowie seiner eigenen Versuchsergebnisse eine andere Klassification in Vorschlag, welche ich weiter unten wiedergebe. Otten hat dazu etwa 70 Sarsaparillenproben durchmustert und gefunden, dass zahlreiche Uebergänge zwischen allen Hauptgruppen vorkommen. So z. B. geht der Manzanilla-Typus in den Caracas-, dieser wieder in den Para-Typus über. Bei der Diagnose sämmtlicher Sarsaparillproben der Sammlung, die Otten unternahm, ergaben sich 80 % typischer und 20 % Uebergangsformen.

Dwořák[6]) behandelte die Frage, ob man die jetzt im Handel vorkommenden zwei Sarsaparillsorten, Honduras und Veracruz, bestimmt von einander unterscheiden kann. Die Untersuchungen haben ergeben, dass ein Unterschied nach äusseren Merkmalen unmöglich ist. Das einzige charakteristische Merkmal beider Sarsaparillsorten besteht im Bau der Hypodermis und der Endodermis, und zwar ist bei Honduras die Hypodermis aus 2—3 Reihen nach aussen zu stärker verdickter Zellen gebildet, deren Verdickung mit jeder Zellreihe nach innen zu abnimmt. Poren sind spärlich an der ersten, Schichtung an allen drei Schichten zu erkennen. Das Lumen der stark verdickten Zellen ist relativ gross und nicht dreieckig. Bei Veracruz ist die Hypodermis aus 4—5 Zellreihen zusammengesetzt. Auch hier ist die Verdickung eine nach aussen zu stärkere, und zwar ist dies noch mehr als bei der Honduras der Fall. Die Verdickung nimmt auch mit jeder Zellreihe nach innen zu ab, doch sind die beiden ersten Schichten sehr stark und charakteristisch verdickt. Poren sind an beiden ersten deutlich zu sehen, Schichten an allen. Das relativ kleine Lumen ist von meist dreieckiger Form. Die Endodermis der Hondurasrinde besteht aus mehr oder minder quadratischen oder tangential gestreckten Zellen, welche gleichmässig oder nach innen zu

---

[1]) Realencyklopädie der gesammten Pharmacie von Dr. Ewald Geissler und Dr. Josef Möller. Wien 1890.

[2]) Lehrbuch der Pharmakognosie. Wien 1889.

[3]) Wissenschaftliche Drogenkunde. Berlin 1891.

[4]) Inaug.-Dissert. Dorpat 1876.

[5]) Pharmac. Post, Nr. 30, 1891. Vergl. auch Apotheker-Zeitung, Jahrg. 6, Nr. 98, p. 125.

[6]) Vergl. auch Sonderabdruck aus Nr. 30 der „Pharmac. Post" vom 26. Juli 1891. Wien 1891, p. 11.

wenig stärker verdickt sind. Bei Veracruzrinde hingegen sind die Zellen mehr radial gestreckt, die Verdickung eine nach innen immer bedeutend stärkere. Poren und Schichten sind an beiden Sorten sichtbar. Soweit die Angaben von Dwořák. Die Arbeit ist mit einer Uebersichtstabelle und vielen instructiven Zeichnungen versehen.

Das zu meiner Untersuchung nöthige Material war theils von Gehe aus Dresden (10 kg Honduras- und 5 kg Veracruz-Sarsaparille) und theils von Hertz & Collingwood aus London (fünf Sarsaparillsorten zu mehreren Kilo und 2 kg Hemidesmus indicus) bezogen. Die englische Waare war durch den ausgezeichneten Drogenkenner, Herrn Helbing, in London besorgt. Ich erlaube mir, an dieser Stelle ihm und den genannten Firmen für ihre vortrefflichen Lieferungen meinen besten Dank auszusprechen.

Herr Helbing schrieb dazu Folgendes:

1. Honduras-Sarsaparille. Diese Art der Droge stammt keineswegs aus Honduras, sondern diese Bezeichnung ist lediglich eine Handelsbezeichnung, welche wohl davon kommt, dass die erste Ladung derselben durch ein Schiff übermittelt wurde, welches auch in Honduras anlegte. Soweit man weiss, stammt diese Sorte aus Guatemala, und so erklärt es sich auch, dass diese in Frankreich den Namen „Guatemala-Sarsaparilla“ trägt. Chemisch gehört sie zu den sogen. stärkemehlreichen Sarsaparillen, und sie ist sehr viel in England und Deutschland im Gebrauch. Sie hat höchst wahrscheinlich von allen Sorten, die es überhaupt giebt, den stärksten (strengsten) Geschmack.

2. Sogen. mexikanische Varietät der Sarsaparille. Die übersandte Portion stellt ein besseres Muster dar, als man auf dem ganzen Londoner Markt finden kann. Wir haben ganz besonders für Sie ausgelesen. Es ist eine der stärkemehlarmen Sorten und führt in Frankreich den Namen Veracruz-, Honduras- und Tampico-Sarsaparille. Es ist die Lieblingssorte der Franzosen.

3. Guajaquil-Sarsaparille. Man erkennt sie für gewöhnlich leicht an den Wurzelfasern und daran, dass der Wurzelstock an der Wurzel ist. Sie ist nicht viel im Gebrauch.

4. Jamaica-Sarsaparille. Das übersandte Muster ist ein recht gutes und zeigt die charakteristischen Merkmale dieser Sorte besonders deutlich. Obwohl diese Sorte im Handel den Namen „Jamaica-Sarsaparille“ allgemein führt, stammt sie aus Costarica, wird aber über Jamaica her importirt. Was auf dem englischen Markte als echte Jamaica-Sarsaparille angetroffen wird, ist eine Wurzel von röthlicher und bisweilen tief orangefarbiger Farbe. Diese letztere ist in Jamaica selbst einheimisch, in Frankreich führt sie den Namen: „Rouge Barbue“. In Deutschland nennt man die Jamaica-Sarsaparille die „rothe Sorte“, welche wirklich auf der Insel einheimisch ist. In England ist diese Sorte besonders beliebt, weil sie die grösste Ausbeute an Extract liefert.

5. Lima-Sarsaparille. Die übersandte Probe ist von einer besseren Sorte, als man gewöhnlich auf dem Markte trifft. Die Bündel derselben sind etwas grösser und rundlicher als die der gewöhnlichen. Obwohl die Sorte der Lima-Sarsaparille allgemein geht, so hat Holmes feststellen können, dass sie weder in Lima noch in der Nachbarschaft davon nachweislich wächst, so dass wir also sagen müssen, dass ihre Heimath unbekannt ist.

6. Hemidesmus-Sarsaparilla. Diese gehört natürlich zu einer ganz anderen Klasse als die Sarsaparille, aber sie wird in Ostindien von den Eingeborenen als Ersatzmittel der echten Sarsaparille hoch geschätzt.

Bevor ich zu meiner eigenen Beschreibung der einzelnen Sorten übergehe, möchte ich zuvor in Kürze dem Leser die Anatomie der Sarsaparillenwurzel im Allgemeinen, unter Benutzung der Otten'schen Arbeit, anführen.

Alle Sarsaparillenwurzeln sind nach einem Schema gebaut: federkieldick, längsrunzelig, von gelbröthlicher bis tief dunkelbraunschwarzer Farbe, auf dem meist weissen Querschnitt einen nach aussen scharf, nach innen ungleich abgegrenzten, im Centrum gelegenen, gelben, porösen Ring zeigend.

An einer Sarsaparillenwurzel unterscheidet man folgende Theile: 1. eine Rinde, 2. eine Schutzscheide oder Endodermis (Kernscheide von Schleiden, Secundan- oder Succedanscheide von Russow), 3. einen Gefässbündelcylinder und 4. ein Mark.

Die mikroskopischen Verhältnisse gestalten sich folgendermassen:

1. Rinde (Hypodermis). Oft von beträchtlicher Dicke, zerfällt in eine Aussen- und eine Innenrinde.

a) Die Aussenrinde in den meisten Fällen durch Abreiben und Waschen der Wurzel von der Oberhaut (Epidermis), die aus kurzen, nach aussen etwas gewölbten, oder zu schüsselförmig eingesenkten (Dwořák), sowie auch zu langen, einzelligen Trichomen (Haaren) ausgewachsenen Zellen umgebildet ist, entblösst, besteht aus 2—9 Lagen sklerenchymatischer, braunrother oder gelber, nach aussen stärker verdickter, 4—6eckiger, grobgetüpfelter, inhaltsloser Zellen, deren Zahl und Verdickung für einzelne Sarsaparillsorten charakteristisch ist. In der gemeinsamen Wand dieser Zellen fällt eine stark lichtbrechende, verkorkte mittlere Lamelle auf, die zum Unterschied von den ihr von beiden Seiten angrenzenden unverholzten Wandungen in concentrirter Schwefelsäure unlöslich ist (A. Meyer).

b) Die Innenrinde, Berg's Mittelrinde, ein durchaus zartzelliges, Körnchen von Stärke führendes, mit gleichmässigen Intercellularräumen versehenes Parenchym, besteht auf dem Querschnitt aus rundlichen, getüpfelten, in der Richtung der Wurzelachse 4—5mal so langen als breiten Zellen. Bei Wurzeln, die in der Hitze getrocknet wurden, sind die Stärkekörner verkleistert, dann aber erscheint die Innenrinde nicht mehr mehlig und schneeweiss, sondern etwas gelblich, röthlich oder bräunlich, auch hornartig und dann grau oder graubräunlich. Oft kommen in den Zellen des Rindenparenchyms von Schleim umgebene Raphiden von Calciumoxalat und in den Intercellularräumen Pilzhyphen vor. Letztere ertheilen der Wurzel auf dem Querschnitt eine rothviolette Färbung.

Die Innenrinde der mageren Wurzeln besitzt fast keine Stärke und die Zellen sind collabirt.

2. Secundan- oder Succedanscheide[1]) oder auch einfach Scheide (Endodermis), Berg's Innenrinde, ist nach der sklerenchymatischen Aussenrinde (Hypodermis), der sie im Bau und Färbung sehr ähnelt und in ihrer Verdickung, je nach der Species, welcher die Wurzel entstammt, variirt, für die Bestimmung der Sarsaparillwurzeln der wichtigste Theil derselben. Die Secundanscheide besteht nur aus einer Reihe von Zellen ohne Inhalt.

---

[1]) E. Russow, Betrachtungen über das Leitbündel- und Grundgewebe aus vergleichend morphologischem und phylogenetischem Gesichtspunkte. Dorpat 1875, p. 72. Prof. Russow nennt Secundan- oder Succedanscheide zum Unterschiede der Primanscheide diejenige Scheide (Zelle), deren Zellen ein nachträgliches Dickenwachsthum erfahren, und zwar redet er, wenn sie durch ungleiche Verdickung, im Querschnitt gesehen, C-förmig aussieht, von einer C-Scheide (früher Stützscheide), während er die gleichmässig verdickte Scheide als O-Scheide (früher Steifungsscheide) bezeichnet.

3. Gefässbündel- oder Achsencylinder ist derjenige Theil der Wurzel, den wir mit blossem Auge auf dem Querschnitt derselben als einen gelben, porösen, im Grundgewebe eingebetteten geschlossenen Ring erblicken, der ein nach Prof. Russow's Wurzelstrangsystem[1]) genanntes, zusammengesetztes Leitbündel darstellt, welches aus innig verschmolzenen Xylem- und Phloëmsträngen und einem centralen markähnlichen Gewebe besteht. Die Holzgefässe (Gefässe der Tracheenstämme) des Xylophloëmcylinders sind radial angeordnet und nehmen nach der Achse des Organes an Grösse zu. Die dünnwandigen, stärkefreien, rundlichen Phloëmkörper (Siebstränge), welche Berg als unentwickelte Markstrahlen bezeichnet, werden von den Xylemsträngen nach innen und seitlich umschlossen und bilden gewissermassen Nester. — Nach der Peripherie des Gefässbündelringes, Russow's Leitbündels, zu sind sowohl Phloëm als auch Xylem (präciser die hier liegenden Protophloëm- und Protoxylemgruppen) durch den 1—3reihigen Pericambiumring Nägeli's von der Succedanscheide getrennt. Der Raum zwischen den Gefäss- und faserartigen Elementen des Xylems und Phloëms ist mit gedrängt stehenden, mehr oder weniger verholzten, parenchymatischen Zellen, den Leitzellen, die auch Holzzellen genannt werden, erfüllt.

4. Das Mark oder das Centrum des Gefässbündelringes besteht wie die Innenrinde aus dünnwandigem Parenchym. Es unterscheidet sich nur dadurch von ihr, dass in demselben häufig und besonders in der Nähe des Ursprunges der Wurzeln Gefässe auftreten, die mit Leitzellen umgeben sind und in der Innenrinde nicht vorkommen.

Nach Vorausschickung obiger Auseinandersetzung dürfte auch dem Mediciner die nachfolgende Klassification der Sarsaparillen nach Otten verständlich sein.

1. Sarsaparillen mit einer O-Scheide.

(Scheidenzellen nach allen Seiten gleichmässig verdickt.)

A. Scheidenzellen vorwaltend quadratisch oder etwas tangential gestreckt; die Zellwände wenig gefärbt; Zellen des Pericambiums meist dünnwandiger als die der Scheide: Honduras.

B. Scheidenzellen vorwaltend radial gestreckt; die Zellwände meist stärker gefärbt; die Zellen des Pericambiums denen der Scheide gleich stark verdickt: Jamaica des englischen Handels.

2. Sarsaparillen mit einer C-Scheide.

(Die Scheidenzellen sind seitlich und nach innen, d. h. nach der Achse des Organes zu, stärker verdickt als nach aussen.)

A. Das Verhältniss zwischen der Breite des Holzringes und dem Durchmesser des Markes 1 : 1—2. Die Aussenrinde 4—5reihig, die Zellen der beiden äussersten Reihen keilförmig und nach aussen stark verdickt.

1. Die Scheidenzellen sind radial gestreckt:
   a) Die Wurzeln haben ein reines Aeussere, sind schmalfurchig und von gelb- oder rothbrauner Farbe. Das Pericambium ist vorwaltend zweireihig: Jamaica des deutschen Handels.
   b) Die Wurzeln haben ein schmutziges Aeussere, die starken und breiten Längsfurchen sind meist mit schwarzgrauem

[1]) l. c. p. 41—61.

Thon erfüllt; die Farbe der abgewaschenen Wurzeln ist blassbraun oder auch dunkler. Das Pericambium vorwaltend dreireihig: Veracruz-Sarsaparille.

c) Die Wurzeln stimmen in allen Stücken mit der Veracruz überein, nur haben sie ein reines Aeussere und sind von charakteristisch röthlichgelber oder mennigrother Farbe: Tampico.

2. Die Scheidenzellen sind vorwaltend tangential gestreckt: Manzanilla.

B. Das Verhältniss zwischen der Breite des Holzringes und dem Durchmesser des Markes 1 : 2—5. Die Aussenrinde 2—3 oder 5—7reihig.

1. Die Scheide durch gleichzeitige Verdickung nach aussen zur O-Scheide neigend; die Aussenrinde 2—3reihig, die äusserste Zellreihe durch radiale Streckung ihrer Zellen und stärkere Verdickung nach aussen hervortretend: Caracas-Sarsaparille.
2. Die Scheidenzellen nach aussen nur wenig, nach innen und seitlich aber verhältnissmässig stärker verdickt: Para-Sarsaparille.
   a) Die Aussenrinde 2—3reihig, die Scheidenzellen sehr wenig gefärbt, die Wurzeln dünn und mager: Sarsa fina (dünne).
   b) Die Aussenrinde 5—7reihig, die Scheidenzellen stärker gefärbt, die Wurzeln dick, roth und mehlig: Sarsa crassa (crassa, dicke).

Erst jetzt gehe ich dazu über, eine Beschreibung des makro- und mikroskopischen Verhaltens der von mir untersuchten fünf Sarsaparillsorten zu geben.

1. Sarsaparillen mit einer O-Scheide.

1. Honduras-Sarsaparille. Die Wurzeln (ohne Wurzelstock und Stengelstumpf) sind umgebogen, in Bündel („Puppen“) von 70 cm Länge und 6—8 cm Dicke zusammengelegt und mit einer schönen, vollen Wurzel fest umschnürt; so, dass an beiden Enden die Biegungen, im Innern sich die Wurzelenden befinden. Farbe graubraun, an den Stellen, wo die Epidermis fehlt, gelblichgrau. Voll und mehlig, schwach gefurcht, 3—6 mm stark, auf dem Querschnitt stielrund. Rinde und Mark weiss und strotzen von Stärke; Holzring gelblich. Das Verhältniss der Rinde (R) zum Holzring (H) und Mark (M) R : H : M = 3 : 1 : 2. Aussenrinde dreireihig mit nach aussen nur wenig verdickten Zellen, deren Lumina daher weit sind. Die schwach gelb gefärbten Zellen der Scheide quadratisch, mit wenig und gleichmässig verdickten Wandungen. Pericambium zweireihig. Protoxylemgruppen 36. Leitzellen des Markes stark verdickt.

2. Lima-Sarsaparille. Puppen von 50—55 cm Länge und 12—14 cm Breite, mit derselben Wurzel leicht umwickelt, von gelbgrauer Oberfläche, sehr mager, tief gefurcht, 4 mm dick. Holzring gelb. Rinde auf dem Querschnitt rothbraun und glänzend. R : H : M = 1 : 1 : 2. Aussenrinde 2—3reihig. Scheidenzellen quadratisch, gleichmässig verdickt. Leitzellen wenig verdickt, Höhlungen weit.

Pericambium 2—3reihig. Protoxylemgruppen 34. Ist eine echte Honduras.

3. Jamaica-Sarsaparille. Puppen ca. 48 cm lang und ca. 14 cm breit; mit vielen Nebenfasern besetzt. Hellgraubraun, nach Entfernung der dünnen Rinde röthlich, sehr mager, tief gefurcht, 3—4 mm dick. Auf dem Querschnitt ist die Rinde rothbraun. Holzring gelblich. Mark weiss und zerklüftet. R : H : M = 1 : 1 : 1½—2. Aussenrinde zweireihig. Scheidenzellen radial gestreckt, gleichförmig verdickt. Pericambium zweireihig, dessen Zellen verdickt sind. Protoxylemgruppen 40. Sie stimmt mit der von Otten sub Nr. 20 beschriebenen Jamaica-Sarsaparilla, welche durch Herrn Greenish aus London Herrn Professor Dragendorff übermittelt worden war, ganz überein. Sie ist also eine echte Jamaica-Sarsaparilla des englischen Handels.

2. Sarsaparillen mit einer C-Scheide.

1. Mexikanische Sarsaparille. Der mit der Aufschrift „Mexikanische Sarsaparille“ versehene Packen enthält Wurzeln mit Wurzelstöcken von über 1 m Länge von Veracruz- und Tampico-Sarsaparille; denn einige Exemplare sind rein, von blassröthlichbrauner bis mennigrother Farbe (Tampicosorte), während andere durch die anhängende Erde dunkelgrauschwärzlich gefärbt sind. Bei beiden ist die Oberfläche durch starke, breite Längsfurchen runzelig. Bei der Tampicosorte ist die locker anliegende, unregelmässig gefurchte Rindenschicht durch Verkleisterung in Folge des Räucherns hornartig und zusammengefallen oder abgefallen, wobei der harte, gelbliche Holzring zu Tage kommt. Rinde bei beiden auf dem Querschnitt rothbraun und collabirt. Holzring gelb. Mark weiss und von isolirten Gefässen durchzogen. R : H : M = 2 : 1 : 1. Epidermis vorhanden und mit Trichomen besetzt. Aussenrinde vierreihig. Die Zellen der beiden äussersten Reihen stark nach aussen verdickt. Bei den folgenden Zellreihen nimmt die Verdickung der Zellwände nach aussen ab. Scheidenzellen keilförmig, nach innen und von den Seiten verdickt. Leitzellen stark verdickt. Pericambium dreireihig. Protoxylemgruppen 40.

2. Guajaquil-Sarsaparille. Wurzeln mit Wurzelstock von ca. 2 m Länge. Die übersandten Exemplare bestehen aus fetten und mageren Wurzeln.

a) Fette Sorte. Schwarzbraun, flach feinfurchig, mit Fibrillen besetzt, 6 mm dick. Rinde auf dem Querschnitt röthlich. Holzring bräunlich-hellgrün. Mark weiss. R : H : M = 3 : 1 : 3. Aussenrinde dreireihig. Die äusserste Lage dieser Zellen stark nach aussen verdickt. Alle drei Lagen radial gestreckt, stark gelblich gefärbt nur die äusserste Lage, die beiden anderen sind farblos. Scheidenzellen sind keilförmig, seitlich und nach innen stark verdickt, nach oben gar nicht. Sie ähneln den Zellen der Aussenrinde sehr, letztere besitzt nur stark nach aussen verdickte Zellen. Leitzellen verdickt. Pericambium zweireihig. Die Lumina der ersten Reihe rund und gross. Protoxylemgruppen 40.

b) Magere Sorte. Schwärzlichbraun, feinfurchig, mit dünner Rinde. R : H : M = 1 : 1 : 4. Im Uebrigen wie bei obiger Sorte.

D. Chemisches.

1. Uebersicht der einschlägigen Literatur.

Die verschiedenen Sorten der Sarsaparillwurzel sind im Laufe der Zeit schon wiederholt von Chemikern untersucht worden.

Galileo Pallota[1]) war der Erste, der sich (1824) mit der Isolirung eines wirksamen Princips aus den Sarsaparillen beschäftigte. Den von ihm entdeckten Körper nannte er Pariglina oder Parillin. Ihm folgten dann M. F. Folchi[2]), Thuboeuf[3]) und Batka[4]), die ihre Körper mit dem von Berzelius 1826 geschaffenen Namen Smilacin, ferner mit Salseparin und Parillinsäure belegten. Im Jahre 1831 wurde jedoch von Poggiale[5]) letzterer Körper für identisch mit dem Parillin von Pallota erklärt. Mit diesem Gegenstande beschäftigten sich ferner Chr. Petersen[6]), Delffs und O. Gmelin[7]), Walz[8]) und Lamatsch[9]), in neuerer Zeit im hiesigen pharmaceutischen Institut unter Herrn Prof. Dragendorff Ed. Marquis[10]) und der schon oben genannte Ferd. Otten. Schon 10 Jahre früher hatte der bekannte Petersburger Prof. Julius Trapp[11]) einige dankenswerthe Untersuchungen veröffentlicht, welche den Zweck hatten, auf chemischem Wege Jamaica- und Honduras-Sarsaparille zu unterscheiden. Er verglich gleich concentrirte, auf gleiche Weise hergestellte Abkochungen beider und fand dabei Folgendes:

Jamaica-Sarsaparilldecoct	Honduras-Sarsaparilldecoct
Farbe intensiv schwarzbraun.	Farbe nicht schwarz, sondern hellbraun.
Geschmack sehr intensiv.	Geschmack viel schwächer.
Geruch stark.	Geruch schwach.
Eisenchlorid färbt schwarz.	Eisenchlorid färbt kaum.
Nach Bleizuckerfällung ist das Filtrat fast farblos; Niederschlag voluminös.	Nach Bleizuckerfällung ist das Filtrat braun wie das Decoct war; Niederschlag voluminös.
Uranacetat fällt flockig; Filtrat intensiv roth.	Uranacetat bewirkt kaum eine Aenderung.

[1]) Schweigger's Journal für Chemie und Physik Bd. **44**, 1825, p. 147.

[2]) Alcune ricerche chimiche su la radice Salsapariglia. Romae 1824. Ferner in dessen Materiae medicae compendium. Mediolani 1841.

[3]) Annalen der Pharmacie Bd. **5**, 1833, p. 204; Bd. **14**, p. 76; Journal de Pharmacie et de Chimie (2) **18**, p. 734; **20**, p. 162 u. 679; Schweigger's Journal für Chemie und Physik Bd. **67**, 1833, p. 282.

[4]) Annalen der Pharmacie Bd. **11**, 1834, p. 313; Journal de Pharmacie et de Chimie **20**, p. 43.

[5]) Journal de Pharmacie et de Chimie (2) **20**, p. 553; Annalen der Pharmacie Bd. **13**, 1835, p. 84.

[6]) Annalen der Pharmacie Bd. **15**, 1835, p. 74; Bd. **17**, 1835, p. 166.

[7]) Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. **110** (der neuen Reihe Bd. **33**), 1859, p. 174.

[8]) Neues Jahrbuch der Pharmacie Bd. **12**, p. 155.

[9]) Neues Repertorium der Pharmacie Bd. **6**, p. 229.

[10]) Archiv der Pharmacie Bd. **206**, 1875, p. 331. Hier findet sich auch eine vollständige Aufzählung der Literatur.

[11]) Pharm. Zeitschr. für Russland Jahrg. **6**, 1867, p. 721.

Liess Trapp auf den Querschnitt beider Wurzeln concentrirte Schwefelsäure einwirken, so färbte sich der der Jamaica Sarsaparille intensiv roth, der der Honduras aber nur an einzelnen Stellen röthlich. Trapp betont, dass nach seinen Untersuchungen die Honduras-Sarsaparille minderwerthig ist, und dass auch die englische Pharmakopöe nur die Jamaicasorte zulässt. Die Veracruzsorte steht der aus Jamaica in ihrem Gehalte nahe. — Weiter sind Untersuchungen von Klunge und Flückiger[1]) zu nennen, auf die wir hier aber nicht näher eingehen wollen. Der schon genannte Ed. Marquis untersuchte vergleichend eine Anzahl der Sarsaparillsorten der Dorpater pharmakognostischen Sammlung und bestimmte darin den Gehalt an Wasser, Stärke, Zucker, Asche aus dem Schleim, spirituösem Extract, besonders auch Smilacin. Hier zeigte Marquis, dass der Smilacingehalt in den Sarsaparillen sehr variiren kann, von 0,50—5,12 %. Smilax China enthielt nach Marquis 0,68 %, Smilax aspera sogar 5,12 % Smilacin. F. Otten behandelte eine grosse Anzahl Sarsaparillwurzeln der Dorpater Sammlung vergleichend histologisch und führte auch nach der Methode von Marquis dieselben Bestimmungen aus, mit Berücksichtigung der bereits erfolgten Mittheilung Flückiger's, dass auch sogar Saponin in der Sarsaparille enthalten sein könne. Otten hat nach Christophsohn's[2]) Methode in der That das Saponin nachgewiesen und in verschiedenen Sarsaparillsorten den Saponingehalt quantitativ bestimmt. Die Zahlen, welche Otten mittheilt, bewegen sich zwischen 0,61 und 3,40 %.

Otten erschöpfte gröblich gepulverte Honduras-Sarsaparille 3mal mit kochendem Wasser, verdunstete die vereinigten Abkochungen bis zur Syrupconsistenz und versetzte mit dem doppelten Volumen Alkohol, wodurch Stärke, Schleim und Salze abgeschieden wurden. Vom Filtrate wurde der Alkohol abdestillirt und der zuvor auf ein kleines Volumen eingeengte Rückstand mit gesättigtem Barytwasser versetzt, wodurch ein starker flockiger Niederschlag entstand. Dieser wurde, nachdem er sich abgesetzt hatte, auf einem Filter gesammelt und so lange mit gesättigtem Barytwasser gewaschen, bis letzteres farblos abfiltrirte. Der braune Niederschlag wurde hierauf in destillirtem Wasser vertheilt und so lange der Einwirkung gewaschener Kohlensäure ausgesetzt, bis letztere nicht mehr absorbirt wurde. Nachdem die Flüssigkeit nun einige Stunden auf dem Dampfbade erwärmt, der ausgeschiedene kohlensaure Baryt abfiltrirt und das Filtrat zur Trockne verdampft worden war, wurde der Rückstand in wenig destillirtem Wasser aufgenommen, nochmals filtrirt und so der auch hier vorhandene kohlensaure Baryt abgetrennt. Die wässrige Flüssigkeit wurde wiederum mit gesättigtem Barytwasser im Ueberschuss versetzt und der nun schon bedeutend hellere Niederschlag wie oben behandelt. Nach 4maliger Ausübung dieses Verfahrens, wobei der Barytniederschlag immer heller und schliesslich fast ganz weiss geworden war, wurde der vom $BaCO_3$ befreite und zur Trockne verdampfte Rückstand schliesslich in 70 % Alkohol aufgenommen und diese Lösung 2mal mit Thierkohle entfärbt. Die filtrirte wasserhelle Flüssigkeit gab, zur Trockne verdampft, einen gelblichweissen, hornartigen Rückstand, der sich leicht zu einem vollkommen weissen stärkemehlartigen Pulver zerreiben liess.

Derselbe Körper konnte auch erhalten werden, indem das gröbliche Wurzelpulver statt mit Wasser 3mal mit 80 % Alkohol ausgekocht wurde. Die vereinigten alkoholischen Flüssigkeiten der Destillation unterworfen, hinterliessen einen Rückstand, aus dem sich gelbliche Parillinkrystalle ausschieden. Diese wurden von der Flüssigkeit getrennt und letztere (die Flüssigkeit) wie oben mit gesättigtem

---

[1]) Flückiger and Hanbury, Pharmacographia. London 1874, p. 646.

[2]) Vergl. Untersuchungen über das Saponin etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874, p. 18—22.

Barytwasser versetzt. Nach wiederholtem Reinigen und Entfärben mit Thierkohle resultirte derselbe Rückstand, der sich leicht zu einem weissen Pulver zerreiben liess.

Die neueste und ausführlichste, speciell chemische Abhandlung über Parillin hat Prof. F. A. Flückiger[1]) geliefert. In derselben stellt zugleich Verf. Vergleiche zwischen dem Saponin der Seifenwurzel, dem Digitonin und Cyclamin, Sapogenin etc. an, auf welche ich später zurückkommen will.

Meine Aufgabe war nun, den in Wasser leicht löslichen Saponinkörper zu isoliren und ihn chemisch und pharmakologisch zu untersuchen. Der Vollständigkeit wegen habe ich auch das Parillin von Flückiger dargestellt, um es mit dem von mir zuerst isolirten Sarsaparillglykosid, dem Sarsasaponin, zu vergleichen. Gleich im Voraus muss ich bemerken, dass der von Otten aus der Sarsaparille erhaltene amorphe Saponinkörper nach seiner Beschreibung und den zwei angeführten Elementaranalysen desselben von meinem krystallinischen Sarsasaponin sich wesentlich unterscheidet. Otten's Saponin scheint mit dem Merck'schen Smilacin identisch zu sein. Genauer darüber später. Bevor ich an die Mittheilung der Resultate meiner Arbeit gehen kann, muss ich einiger älterer Darstellungsmethoden des Parillins gedenken, die ich aus Husemann[2]) entnommen habe.

G. Pallotta, der auf die Entdeckung eines Alkaloïdes ausging, versetzte den mit kochendem Wasser bereiteten Auszug der Sarsaparillenwurzel mit Kalkmilch bis zur alkalischen Reaction, sammelte den entstandenen Niederschlag, zerlegte ihn durch Behandlung mit Kohlensäure, trocknete ihn, extrahirte ihn mit Weingeist und verdunstete die Auszüge zur Krystallisation.

Thuboeuf und Poggiale zogen die Wurzel mit kochendem Weingeist aus, entfernten aus der Tinctur etwa $^7/_8$ des Weingeistes durch Destillation, behandelten den Rückstand mit Thierkohle, überliessen das Filtrat der Ruhe und krystallisirten das als körniges Pulver sich abscheidende Smilacin aus Weingeist um.

Poggiale verfuhr auch in der Weise, dass er die wässrige Abkochung der Wurzel mit Salzsäure fällte, den gewaschenen Niederschlag in verdünnter Schwefelsäure löste, die Lösung mit Ammoniak fällte und das abgeschiedene Smilacin durch Lösen in Weingeist und Behandlung der Lösung mit Thierkohle reinigte.

Nach Batka kann man auch das weingeistige Extract in Wasser aufnehmen, die Lösung durch absoluten Weingeist fällen und aus dem Niederschlage das Smilacin durch kochenden gewöhnlichen Weingeist ausziehen; oder man kann das wässrige Extract mit 75 %igem Weingeist ausziehen und den Verdampfungsrückstand der Tinctur mit kaltem Wasser behandeln, welches das Smilacin ungelöst zurücklässt.

Lamatsch endlich empfiehlt, die zerkleinerte Wurzel mit kochendem Weingeist zu erschöpfen, den Auszug nach vorgängiger Concentration mit Wasser zu präcipitiren, den Niederschlag mit Aether zu waschen und ihn durch Auflösen in Weingeist und Behandeln mit Thierkohle zu reinigen.

Flückiger erhielt das Parillin nach zwei Methoden: 1. Das gröbliche Wurzelpulver wird mehrmals mit Wasser von 60° C. extrahirt, die Auszüge zur Syrupconsistenz eingeengt und mit doppeltem Volumen Alkohol versetzt, um Schleim und Salze zu fällen. Vom Filtrate wird der Alkohol abdestillirt, wobei der Rückstand gelbe Parillinkrystalle giebt, die durch Umkrystallisiren und Entfärben mit Thierkohle gereinigt werden.

---

[1]) Archiv der Pharmacie Bd. **210** (der dritten Reihe Bd. **10**), 1877, p. 535.

[2]) Die Pflanzenstoffe in chemischer, physiologischer, pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht. Bd. **1** (Göttingen 1882), p. 407.

Flückiger hält jetzt auf Grund verschiedener neuer Versuche zur Darstellung des Parillins diese von seinem Schüler Klunge in der Pharmacographia veröffentlichte Darstellungsmethode für Parillin nicht mehr für empfehlenswerth, indem er folgendes Verfahren vorschlägt:

2. Die zerkleinerte und zerquetschte Wurzel wird wenigstens 2mal mit Weingeist von ungefähr 0,835 spec. Gew. erwärmt, die Flüssigkeit abgegossen und abgepresst, hierauf der Destillation unterworfen, so dass der Rückstand in der Blase ungefähr 1/6 vom Gewichte der in Arbeit genommenen Sarsaparille oder etwas weniger beträgt. Diesen stark gefärbten, doch nicht eigentlich dickflüssigen Auszug verdünnt man nach und nach mit dem 1½fachen Gewichte Wasser, wodurch ein Niederschlag von rohem Parillin entsteht. Man lässt das rohe Parillin in der Kälte stehen und kann nach einigen Tagen die sehr dunkel gefärbte Flüssigkeit davon abgiessen oder abziehen. Dem Absatze mischt man alsdann ungefähr ein halbes Volumen Weingeist zu, worauf er sich gut filtriren und mit sehr verdünntem Weingeist von etwa 20—30 Gewichtsprocenten auswaschen lässt, da das Parillin in verdünntem Weingeist weniger löslich ist, als in starkem Weingeist und Wasser. Unter Anwendung von Thierkohle bekommt man das Parillin sehr bald rein weiss, entweder in dünnen Blättchen oder in Prismen, bei Anwendung kochenden Weingeistes von 0,970 spec. Gew. in Krystallnadeln.

Bei der Darstellung des Parillins habe ich mich der eben beschriebenen Alkoholmethode von Flückiger bedient. Zur Isolirung des Sarsasaponins dagegen schlug ich dasselbe Verfahren ein, welches Prof. Kobert[1]) und Pachorukow[2]) ausgearbeitet und zur Darstellung des Sapotoxins aus der Quillajarinde mit so grossem Erfolge angewandt haben. Die Methode obiger Forscher besteht bekanntlich kurz darin, dass ein wässriger Pflanzenauszug zuerst mit Bleiacetat, dann aber mit Bleiessig gefällt wird. Letztere Fällung enthält das Saponin (Sapotoxin), die erstere mitunter ein wirksames saures Princip, falls ein solches vorhanden ist. Beide Bleifällungen werden gesondert zuerst durch verdünnte Schwefelsäure, dann durch Schwefelwasserstoff von Blei befreit, die Filtrate davon zur Syrupconsistenz eingedampft, die Rückstände mit einer Mischung von Alkoholchloroform (1 : 4) in der Wärme aufgenommen, die Lösungen heiss filtrirt und aus dem Filtrate das Saponin mit Aether gefällt. Die Reinigung geschieht nach Angabe obiger Autoren durch mehrmaliges Lösen des Rohsaponins in Alkoholchloroform und Fällung der filtrirten Lösung mit Aether.

Wie wir bald sehen werden, war die Wahl der letzteren Methode zur Abscheidung des in Wasser leichtlöslichen Sarsaparill-Saponinkörpers insofern eine glückliche, als es sich herausstellte, dass das Sarsasaponin, welches, beiläufig bemerkt, mit den in den Pflanzenfamilien der Caryophylleen, Rosaceen u. A. vorkommenden Saponinen nicht gerade grosse Aehnlichkeit hat, grosse Neigung besitzt, mit Schwefelblei in statu nascendi eine in Wasser unlösliche Verbindung einzugehen. Behufs Isolirung derselben wurde das Schwefelblei abfiltrirt, mit Alkohol ausgekocht und die erhaltene Substanz weiterer Reinigung unterworfen. Ins wässrige Filtrat von Schwefelblei war so gut wie nichts vom Saponin übergegangen.

---

[1]) Ueber Quillajasäure. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, 1887, p. 233.

[2]) Diese Institutsarbeiten Bd. **1**, 1888, p. 4.

Im hiesigen pharmakologischen Institut wurde die Untersuchung der Sarsaparille bereits 3 Jahre vor mir von Scheibe[1]) in Angriff genommen, wobei constatirt wurde, dass das im Jahre 1876 von Otten unter Herrn Prof. Dragendorff in der Sarsaparille entdeckte und von E. Merck in Darmstadt später für Herrn Prof. Kobert dargestellte, in Wasser leicht lösliche „Sarsaparill-Saponin" im pharmakologischen Sinne zwar wirksam ist, aber ein mit allen anderen Saponinkörpern nicht identisches Verhalten besitzt, so dass es mit keiner der bis dahin bekannten Saponinsubstanzen identificirt werden konnte. Gerade deshalb hat mir Prof. Kobert dieses Thema von Neuem zur Verfügung gestellt.

2. Meine eigene Darstellung des Parillins.

12 Kilo fein zerschnittener Honduras-Sarsaparillwurzeln wurden mit 36 Liter Alkohol von 0,835 spec. Gew. 6 Tage lang an einem warmen Orte unter häufigem Umrühren stehen gelassen, darauf kurze Zeit auf dem Dampfbade bis fast zum Sieden des Alkohols erhitzt und nach dem Erkalten ausgepresst. Die Pressrückstände wurden nochmals, diesmal mit 25 Liter Alkohol von schwächerem Gehalte, in der Wärme in gleicher Weise behandelt und abermals ausgepresst. Die filtrirten, gelbroth gefärbten alkoholischen Auszüge wurden bis auf 2 Liter abdestillirt und der schwarzrothe, noch dünnflüssige, erkaltete Rückstand allmählig mit 3 Liter Wasser verdünnt, wobei ein hellgelblicher, lehmartiger Niederschlag sich bildete, der vorwiegend aus Harz und rohem Parillin bestand. Denselben abzufiltriren gelang es mir nicht, weil die Poren des Filters sich schnell verstopften und beim Filtriren mittelst der Wasserluftpumpe, wie Flückiger schon die Erfahrung gemacht hat, ein lästiges Schäumen eintrat. Es wurde deshalb die ganze Flüssigkeit zur Abscheidung des Parillins auf mehrere Tage in die Kälte gestellt, nach welcher Zeit die klare, intensiv roth gefärbte Flüssigkeit abgegossen werden konnte. Das reichliche Sediment, dem $^1/_2$ Vol. Alkohol zugesetzt wurde, liess sich jetzt ziemlich leicht abfiltriren und mit 25 %igem Alkohol auswaschen. Von Harz und anderen Beimengungen wurde das Parillin dadurch befreit, dass die Lösungen des Rohparillins in siedendem Alkohol von 0,970 spec. Gew. wiederholt verdampft und wieder gelöst wurden.

Die Lösungen des Parillins in starkem Alkohol wurden jetzt mehrmals mit Thierkohle behandelt, bei niederer Temperatur verdampft, der Rückstand verrieben und mit kaltem Wasser versetzt, um etwa beigemischtes, leicht lösliches Sarsasaponin zu beseitigen. Das rückständige Parillin wurde alsdann mit Alkohol in der Siedehitze aufgenommen und die concentrirte Lösung in die Kälte gestellt, wobei der grösste Theil zur Abscheidung kam, das in der Flüssigkeit gelöst gebliebene Parillin aber nach Zusatz von $^1/_3$ Vol. Wasser krystallinisch ausgeschieden wurde.

Das so erhaltene, auf dem Filter gesammelte, schneeweisse Parillin

---

[1]) Herr Scheibe wurde durch den Ausbruch einer Pockenepidemie in Reval an der Fortsetzung der Arbeit gehindert.

wurde zuerst mit verdünntem Alkohol, dann aber mit Aether ausgewaschen und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

3. Darstellung des Sarsasaponins.

Die abgegossene, tief dunkelrothe, scharf und bitter schmeckende Flüssigkeit von Parillin und die gefärbten Mutterlaugen des letzteren wurden — nachdem sie so lange mit Wasser und Alkohol versetzt worden waren, bis eine abfiltrirte Probe, in zwei Theile getheilt, auf Zusatz von wenig Alkohol zu dem einen und etwas Wasser zu dem anderen Theil, keine Fällung noch Trübung mehr gab, d. h. bis kein Parillin auf diese Weise sich mehr nachweisen liess — filtrirt, etwas eingedampft und mit Bleiacetatlösung versetzt. Die Flüssigkeit wurde allmählig trübe und nach mehreren Tagen kam es erst zu einer spärlichen, flockigen Abscheidung eines Bodensatzes, der sich nicht abfiltriren liess, weshalb die Flüssigkeit behufs weiterer Verarbeitung vom Bodensatze, so gut es ging, einfach abgegossen und mit viel Bleiessig versetzt wurde. Der entstandene reichliche Niederschlag, welcher einen Saponinkörper, den ich als Sarsasaponin bezeichnen will, enthält, war von gelber Farbe; er wurde auf dem Dampfbade noch etwas erwärmt, absetzen gelassen, die Flüssigkeit durch ein Filter gegossen, der Filterrückstand durch Decantiren mit bleiacetathaltigem Wasser gut ausgewaschen, zuletzt auf mehrere grosse Filter gebracht und so lange mit bleizuckerhaltigem Wasser ausgewaschen, bis eine abfiltrirte Probe davon mit etwas ammoniakalischem Bleiessig versetzt, sich nicht mehr trübte. Zuletzt wurde der Bleiniederschlag mit Alkohol nachgespült, jedoch nur eine kurze Zeit, weil er nicht unbedeutende Mengen von Sarsasaponin an Alkohol abgab. Der so ausgewaschene Niederschlag der Bleiverbindung des Sarsasaponins wurde jetzt in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Schwefelblei liess sich nach Zusatz von etwas Alkohol ziemlich leicht abfiltriren und auswaschen. Das Filtrat von Schwefelblei, von brauner Farbe und saurer Reaction, schmeckte jetzt weder scharf noch bitter und liess beim Verdampfen eine braune, schwärzliche Masse zurück, die aus einem harzartigen Körper und nur wenig Saponin bestand, weil die Hauptmenge des Sarsasaponins von Schwefelblei absorbirt war, welches getrocknet und auf's Feinste zerrieben mit starkem Alkohol auf dem Dampfbade 6mal ausgekocht wurde, wobei die Rückstände der filtrirten Alkoholauszüge zu einem Krystallbrei erstarrten, welcher abfiltrirt und nochmals, diesmal mit wenig siedendem Alkohol, aufgenommen wurde.

Die schon im warmen Filtrate ausgeschiedene, durch mehrmaliges Umkrystallisiren gereinigte, auf einem Filter gesammelte Krystallmasse wurde zuerst mit absolutem kaltem Alkohol, zuletzt mit Aether nachgespült und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. — Aus den auf dem Dampfbade eingedampften und mit wenig absolutem Alkohol in der Wärme aufgenommenen concentrirten Mutterlaugen wurde das Sarsasaponin mit viel Aether ausgefällt, auf dem Filter gesammelt und getrocknet. Durch mehrmaliges Lösen in absolutem Alkohol und Wiederausfällen mit Aether hinterblieb das Sarsasaponin als eine zum grössten Theil aus Krystallen, neben einem amorphen Körper be-

stehende Masse, die zerrieben ein voluminöses, schneeweisses Pulver lieferte, welches, wie wir später unten sehen werden, von derselben procentischen Zusammensetzung war, wie das erste durchweg krystallinische Product.

4. Eigenschaften des Parillins und Sarsasaponins.

Das Parillin bildet ein farbloses, krystallinisches Pulver, bestehend aus dünnen, zierlichen, im polarisirten Lichte doppeltbrechenden Blättchen von elliptischer, ovaler, spiess-, nadel- und tafelförmiger Form.

Das Sarsasaponin krystallisirt in langen, breiten, gleichfalls sehr dünnen, seidenglänzenden Nadeln, die entweder ganz allmählig in eine feine Spitze zulaufen oder plötzlich zugespitzt oder aber abgerundet sind.

Das trockene Pulver von Parillin ist geschmacklos und der Staub desselben erzeugt kein Brennen in der Nase und kein Niesen, während das Sarsasaponin beide Wirkungen in hohem Grade besitzt. Die wässerigen und alkoholischen Lösungen beider Körper reagiren auf Lackmus neutral und sind optisch activ. Sie schäumen beim Schütteln stark wie Seifenlösung, das Parillin jedoch schwächer, sind sehr scharf und bitterschmeckend und wirken ekelerregend. Ein Tropfen einer concentrirten Lösung obiger Körper reicht schon aus, um ein Kratzen und Brennen im Halse für einige Zeit hervorzurufen, zugleich reizt es den Rachen zur Speichelabsonderung.

Beide Körper sind luftbeständig und werden bei 100° C. schnell wasserfrei. In kaltem Wasser ist das Parillin fast unlöslich, in kochendem dagegen löst sich dasselbe leicht zu einer schwach opalisirenden Flüssigkeit auf, die beim Erkalten nur einige amorphe Flocken zu Boden fallen lässt; das Parillin bildet nach Flückiger eine übersättigte Lösung, aus welcher jedoch ein Zusatz von Alkohol alles Parillin krystallinisch ausscheidet, weil, wie schon erwähnt, das Parillin in verdünntem Alkohol schwerer löslich ist als in starkem Alkohol und in Wasser. Kalter verdünnter Alkohol (25—30%iger) nimmt nur dann ebensoviel oder vielleicht etwas mehr auf als Wasser, wenn er mehrere Wochen mit Parillin in Berührung gewesen ist. Am leichtesten ist das Parillin, den bisherigen Annahmen entgegen, in absolutem Alkohol löslich. (Siehe Löslichkeitsverhältnisse.) Das Sarsasaponin ist in kaltem Wasser sehr leicht löslich, verhält sich aber zu Alkohol von verschiedener Stärke gerade umgekehrt wie das Parillin. In der Wärme werden sowohl Parillin als auch Sarsasaponin selbst von stärkstem Alkohol leicht gelöst, beim Erkalten der Lösungen kommen sie jedoch wieder zur Abscheidung.

Das Parillin sowohl als auch das neuentdeckte Sarsasaponin wirken auf Fehling'sche Lösung in der Kälte, selbst nach mehrtägiger Berührung mit derselben, nicht verändernd ein; erst nach längerem Kochen tritt eine unmerkliche Reduction der alkalischen Kupferlösung ein. Kocht man jedoch vorher die Lösungen der Substanzen längere Zeit mit verdünnter Schwefel-, Salz-, Phosphor-, Essig- oder Oxalsäure, so werden beide Substanzen in Glykose und einen in Wasser unlöslichen Körper gespalten.

Eine Lösung von α-Naphtol in Schwefelsäure mit meinen

Glykosiden erwärmt, wird zuerst dunkelroth, dann gleich violett gefärbt; mit Wasser versetzt, entsteht in derselben ein blauvioletter Niederschlag, der in Kali- und Natronlauge sich mit gelber Farbe löst. Werden meine Glykoside mit einer Lösung von Thymol in concentrirter Schwefelsäure erwärmt, so färbt sich die Flüssigkeit rubinroth, und in derselben ruft Wasser einen graubraune, in Aetzalkalien gleichfalls mit gelber Farbe sich lösende Fällung hervor.

Benzoylchlorid geht mit den Glykosiden beim Schütteln ihrer alkalischen Lösungen eine in Wasser unlösliche Verbindung ein. Gesättigte Lösung von Ammonsulfat[1]) fällt das Sarsasaponin. Von Parillin ist wohl dasselbe zu erwarten; da diese Substanz aber in kaltem Wasser so gut wie unlöslich ist und aus heiss gesättigter Lösung mit der Zeit von selbst sich abscheidet, so habe ich diesen Nachweis unterlassen. Meine Glykoside besitzen eine schwächere Fähigkeit, als andere Saponine, unlösliche Körper in Suspension zu erhalten. In wässeriger Lösung zersetzen sich beide, namentlich wenn sie in der Sonne in nicht sterilen Lösungen gestanden haben, recht schnell, wobei es unter Abscheidung eines in Wasser unlöslichen Körpers zu reichlicher Pilzbildung kommt. Von Pepsin (Langebek) und Salzsäure, von Papaïn (Finkler & Comp.), sowie von Pankreas (nach Kühne) mit 0,1% Alkali und von Speichel werden die Substanzen in wässerigen Lösungen nach 24 Stunden nicht verändert. Unterwirft man eine wässerige Lösung des Sarsasaponins in der Wärme der Dialyse, so geht, wenn das den Dialysator umgebende Wasser durch frisches nicht ersetzt wird, die Hälfte des genommenen Quantums im Laufe von einigen Tagen über, während die Parillinlösung im Dialysator schnell trübe wird und deshalb schwer diffundirt.

Die Spectra der Farbenreactionen des Parillins und des Smilacins (Saponin) von E. Merck sind mit den anderer Saponinkörper, wie O. Brasche[2]) nachgewiesen hat, ziemlich übereinstimmend. Das Parillin in concentrirter Schwefelsäure zeigt auf Zusatz von Wasser im violetten Theile des Spectrums ein Band bis 6,0, ferner ein undeutliches Band von 3,7—4,3 und später auch von 2,4—2,6. Die in concentrirter Schwefelsäure ohne Wasserzusatz nach einigen Stunden eingetretene rothe Lösung des Parillins giebt ein Band von 3,0—3,5. Eine Lösung von Smilacin cryst. und amorph. von E. Merck in concentrirter Schwefelsäure und Wasser weist im Spectrum ein Band auf von 3,0—3,5. Mein krystallisirtes Sarsasaponin habe ich auf sein spectrales Verhalten nicht geprüft; wahrscheinlich wird es ein ähnliches Spectrum geben wie obige Sarsaparillglykoside.

5. Reactionen meiner beiden Saponinsubstanzen.

Uebergiesst man die Krystalle des Parillins oder des Sarsasaponins mit concentrirter Schwefelsäure, so werden sie kanariengelb ge-

---

[1]) L. Crismer, Ann. Soc. méd. chirurg. de Liége 1891. Durch Chemikerzeitung 1891, Nr. 28.

[2]) Ueber Verwendbarkeit der Spectroskopie zur Unterscheidung der Farbenreactionen der Gifte im Interesse der forensischen Chemie. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1891.

färbt; beim Umrühren mit einem Glasstabe resultirt jedoch eine farblose Lösung, die nach mehreren Stunden durch Wasseranziehung vom Rande zur Mitte hin bei Parillin allmählig türkischroth bis kirschroth, bei Sarsasaponin purpur- bis violettroth wird.

Schneller und gleich schön bekommt man diese rothviolette Färbung, wenn die Schwefelsäurelösung der Sarsaparillglykoside zuvor mit 1—2 Tropfen Wasser versetzt und dann erwärmt wird. — Wird letzterer Lösung wässeriges Kaliumdichromat zugesetzt, so geht die rothviolette Färbung in eine schön smaragdgrüne über.

Erwärmt man concentrirte Schwefelsäure mit meinen Substanzen, so färbt sich die Lösung nur rothbraun; erst auf Zusatz von 1—2 Tropfen Wasser tritt die schön rothviolette resp. kirschrothe Färbung ein. Die Farbennüancen können, je nachdem viel oder wenig Schwefelsäure und Substanz genommen wurde, mitunter sehr variiren.

Empfehlenswerth ist, die Schwefelsäurereaction in einem kleinen Porzellanschälchen auszuführen.

Reine concentrirte Schwefelsäure zu gleichen Theilen mit absolutem Alkohol färbt beide Körper beim Erwärmen schön dunkelgrün. Die Lösungen sind dichroitisch; in dicken Schichten grünlichbraun. Nimmt man statt Alkohol Wasser, so erzielt man beim Erwärmen nur eine rothbraune Färbung. Eine Grünfärbung mit 10 %iger wässeriger Schwefelsäure beim Erwärmen habe ich niemals beobachten können.

Die Laffon'sche[1]) Reaction mit Alkoholschwefelsäure und Eisenchlorid fällt mit meinen Substanzen positiv aus, sie ist aber nicht überzeugend, weil eine Grünfärbung mit Schwefelsäure und Alkohol auch ohne Zusatz von Eisenchlorid schon eintritt.

Flückiger hat für Parillin eine sehr empfindliche Reaction angegeben, die auch für mein krystallinisches Sarsasaponin gilt. Erwärmt man nämlich eine unwägbare Menge der Substanz mit einigen Cubikcentimeter concentrirter Schwefelsäure im Wasserbade, so giebt die Flüssigkeit eine schöne grüne Fluorescenz, welche mit 100 ccm und noch mehr der Säure verdünnt werden kann, ohne die grüne Fluorescenz zu verlieren. Die Flüssigkeit färbt sich dabei braun. Wasser hebt die Fluorescenz auf. Beiläufig sei bemerkt, dass auch die mit Alkohol gereinigte Galle, mit concentrirter Schwefelsäure erwärmt, eine grüne Fluorescenz hervorruft. Concentrirte Salzsäure löst die Sarsaparillglykoside farblos auf, beim Erwärmen trübt und färbt sich die Lösung hellröthlich. Ein längeres Erwärmen auf dem Dampfbade ruft eine schmutzig hellrothe Färbung der Lösung hervor, unter Abscheidung eines weissen, in Wasser unlöslichen Körpers. Fröhde's Reagens löst das Parillin farblos; nach längerem Stehen wird die Lösung gelbbraun, später verblasst sie unter Abscheidung eines braunen Niederschlages; das Sarsasaponin wird von Fröhde's Reagens schmutzig grüngelb gefärbt.

Vanadinschwefelsäuremonohydrat löst beide Substanzen graubraun, nach einer Stunde wird die Lösung vom Rande aus blaugrün unter Abscheidung gefärbter Flöckchen.

---

[1]) Archiv f. Pharmacie, 1885, p. 810; Journ. de Pharmacie et de Chimie, 1885, p. 125.

Vanadinschwefelsäurebihydrat führt die tiefgelbe Lösung in hellgelbgrüne über.

Rauchende Salpetersäure löst beide Körper ungemein leicht auf; nach Zusatz von Wasser wird das Parillin wieder ausgeschieden.

Concentrirte Essigsäure löst sie leicht auf, beim Erwärmen bleibt die Lösung unverändert.

Ammoniak, verdünnte Kali- und Natronlauge löst das Sarsasaponin leicht auf, während das Parillin darin so gut wie unlöslich ist.

Barythydrat giebt mit wässerigen Parillin- und Sarsasaponinlösungen einen voluminösen, weissen Niederschlag, der in Wasser, Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Eisenchlorid verändert die wässerigen Lösungen beider Körper in der Kälte nicht, beim Erwärmen aber bildet sich eine Trübung.

Goldchlorid, Silbernitrat und Kaliumpermanganat werden beim Contact mit den Substanzen schon bei mässigem Erhitzen reducirt.

Neutrales wässeriges Bleiacetat ruft in den wässerigen Lösungen beider Glykoside keinen Niederschlag hervor; werden jedoch alkoholische Lösungen meiner Substanzen mit einer alkoholischen Bleiacetatlösung zusammengebracht, so entsteht ein Niederschlag, der im Ueberschusse des Fällungsmittels und in absolutem Alkohol selbst beim Erwärmen unlöslich ist.

Bleiessig giebt eine weisse Fällung.

Zinnchlorid giebt in der Wärme einen weissen Niederschlag. Tannin giebt eine weisse Fällung.

Pikrinsäure, Kaliumdichromat, Chlorbaryum, Chlorcalcium, Kupferacetat, Platin- und Goldchlorid rufen in den wässerigen Lösungen beider Körper keine Fällung hervor.

Das in Wasser unlösliche Parillin wird in den wässerigen Lösungen des Sarsasaponins in Lösung gehalten oder sogar richtig gelöst; jedenfalls kann man es daraus nicht ohne Weiteres wieder abscheiden.

6. Bestimmung der Molekulargrösse der Sarsaparillglykoside mittelst Raoult's Gefriermethode.

Der Methode der Molekulargewichtsbestimmung nach Raoult[1]) durch Messung der Erniedrigung der Erstarrungstemperatur von Lösungen liegt bekanntlich das Gesetz zu Grunde, dass äquimolekulare Lösungen[2]) gleiche Erstarrungspunkte haben.

Die Versuche wurden in der von Beckmann[3]) angegebenen Weise ausgeführt.

Aus den erhaltenen Gefrierpunktsdepressionen wurde das Mole-

---

[1]) Ann. Chem. Phys. 6, VIII, 1888, p. 317. Vgl. auch Ostwald, Grundriss der allgemeinen Chemie 1889, p. 138.

[2]) Aequimolekulare Lösungen enthalten in gleichen Mengen Lösungsmittel gleiche Mengen von Grammmolekülen.

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie II, 638 u. 715.

kulargewicht des Parillins bei Anwendung von Eisessig als Lösungsmittel nach der Formel

$$M = \frac{38{,}6 \cdot m_\nu}{t_1 - t_0},$$

das des Sarsasaponins und des Smilacins (Saponin) von E. Merck bei Anwendung von Wasser nach der Formel

$$M = \frac{18{,}5 \cdot m_\nu}{t_1 - t_0}$$

berechnet.

In denselben bedeuten M die gesuchte Molekulargrösse, $t_1 - t_0$ die Gefrierpunktserniedrigung und m_ν die in 100 ccm Lösung enthaltene Anzahl Gramme der Substanz.

a) Parillin.

m_ν	$t_1 - t_0$	$\frac{t_1 - t_0}{m_\nu}$	M	Mittel
1,345	0.101	0,0751	514	
3,538	0.263	0,0743	519	
5,646	0,420	0,0745	518	
6.881	0.526	0.0764	505	
8,402	0,648	0,0771	500	
10,00	0,780	0,0780	495	

b) Sarsasaponin.

3,706	0,0121	0,0032	5800	5500
4,744	0,016	0,0034	5400	
6.846	0,022	0,0035	5300	
9,563	0,040	0,0042	4400	

c) Smilacin (Saponin) E. Merck.

1,721	0,140	0,0813	2270	2185
5,733	0,050	0,0870	2100	

Entsprechend den kleinen Erniedrigungen des Gefrierpunktes durch das Sarsasaponin dürfen die Molekulargewichte desselben nur auf zwei Stellen angegeben werden, wenn sie nicht ungenau werden sollen.

7. Elementaranalysen der Sarsaparillglykoside.

Die Verbrennungen wurden im Platinschiffchen im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd ausgeführt. Alle im Nachstehenden zu Analysen verwandten Präparate waren bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet. Alle Parillinsubstanzen und mein Sarsasaponin waren aschenfrei, die Smilacine (eigentlich Saponine) von E. Merck hinterliessen beim Verbrennen nur Spuren von Asche, die von den Verbrennungssubstanzen bei der Berechnung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs vorher abgezogen wurden, so dass die nachstehenden Gewichtsmengen sich also stets auf trockene, aschenfrei gerechnete Substanzen beziehen.

1. Die Analysen des von mir dargestellten Parillins gaben folgende Ergebnisse:

I.

0,1802 g Substanz gaben
0,3998 g CO_2 = 0,1090 g C und
0,1378 g H_2O = 0,0153 g H.

II.

0,2717 g Substanz gaben
0,6017 g CO_2 = 0,1641 g C und
0,2039 g H_2O = 0,0226 g H.

III.

0,1954 g Substanz gaben
0,4345 g CO_2 = 0,1185 g C und
0,1498 g H_2O = 0,0166 g H.

IV.

0,2070 g Substanz gaben
0,4580 g CO_2 = 0,1249 g C und
0,1604 g H_2O = 0,0178 g H.

V.

0,2183 g Substanz gaben
0,4872 g CO_2 = 0,1328 g C und
0,1684 g H_2O = 0,0187 g H.

In 100 Theilen

	I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel
C	60,51	60,40	60,64	60,35	60,87	**60,55**
H	8,50	8,34	8,52	8,60	8,57	**8,51**
O	30,99	31,26	30,84	31,05	30,56	**30,94**
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

2. Die Elementaranalysen des von E. Merck bezogenen Parillins I ergaben folgende Werthe:

I.

0,2047 g Substanz gaben
0,4546 g CO_2 = 0,1240 g C und
0,1595 g H_2O = 0,0177 g H.

II.

0,2195 g Substanz gaben
0,4866 g CO_2 = 0,1299 g C und
0,1662 g H_2O = 0,0180 g H.

III.

0,1860 g Substanz gaben
0,4138 g CO_2 = 0,1128 g C und
0,1398 g H_2O = 0,0155 g H.

IV.

0,2094 g Substanz gaben
0,4626 g CO_2 = 0,1261 g C und
0,1538 g H_2O = 0,0171 g H.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	IV.	Mittel
C	60,58	60,46	60,67	60,27	**60,49**
H	8,66	8,21	8,35	8,17	**8,35**
O	30,76	31,33	30,98	31,56	**31,16**
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

3. Die Analysen des Parillins II, welches von E. Merck bezogen wurde, ergaben folgende Zahlen:

I.

0,2074 g Substanz gaben
0,4619 g CO_2 = 0,1260 g C und
0,1586 g H_2O = 0,0176 g H.

II.

0,2910 g Substanz gaben
0,6394 g CO_2 = 0,1744 g C und
0,2137 g H_2O = 0,0237 g H.

III.

0,3130 g Substanz gaben
0,6945 g CO_2 = 0,1894 g C und
0,2315 g H_2O = 0,0257 g H.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	Mittel
C	60,73	59,93	60,51	**60,39**
H	8,50	8,14	8,21	**8,28**
O	30,77	31,93	31,28	**31,33**
	100,00	100,00	100,00	100,00

4. Die Analysen des Parillins, von Gehe bezogen, gaben folgende Zahlen:

I.

0,1940 g Substanz gaben
0,4282 g CO_2 = 0,1168 g C und
0,1480 g H_2O = 0,0164 g H.

II.

0,2380 g Substanz gaben
0,5287 g CO_2 = 0,1442 g C und
0,1773 g H_2O = 0,0197 g H.

III.

0,2095 g Substanz gaben
0,4610 g CO_2 = 0,1257 g C und
0,1532 g H_2O = 0,0170 g H.

IV.

0,2071 g Substanz gaben
0,4586 g CO_2 = 0,1251 g C und
0,1570 g H_2O = 0,0174 g H.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	IV.	Mittel
C	60,20	60,58	60,00	60,41	**60,30**
H	8,48	8,27	8,12	8,40	**8,32**
O	31,32	31,15	31,88	31,19	**31,38**
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Berechnet für $C_{26}H_{44}O_{10}$		Mittel aus 16 Analysen
C	60,46	**60,43** %
H	8,53	**8,37** %
O	31,01	**31,20** %
	100,00	100,00 %

Das Molekül des Parillins berechnet sich nach der Analyse auf 516; gefunden wurde mittelst Raoult's Gefriermethode, von concentrirten zu verdünnten Lösungen aufsteigend, das Molekulargewicht für dasselbe 495—514. Das Parillin hat also in verdünnten Lösungen ein Molekulargewicht (514), welches mit dem aus der Analyse abgeleiteten (516) übereinstimmt. Somit entspricht unsere Substanz der Formel $\mathbf{C_{26}H_{44}O_{10}}$.

Zum Vergleich mit meinen Parallinanalysen mögen folgende dienen:

	O. Henry.	Poggiale.		Petersen.	Delffs.
	Bei 100°	Bei 120° getrocknet	Mittel aus 9 Analysen	(1835; im Mittel) bei 100°	
C	62.84	60,93 bis 63.09	62,30	62,79	63,31 %
H	9,76	8,23 „ 8.96	8,70	9,37	8,54 %
O	27,40	30,84 „ 27,95	29,00	27,84	28,15 %
	100,00	100,00 100,00	100,00	100,00	100,00 %

	Klunge.		F. A. Flückiger.							Schulz.
	(1874) bei 120° getrocknet		(1877) von einer anderen Darstellung						Mittel aus den 3 letzten Analysen	Mittel aus 16 Analysen
	I.	II.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)		
C	62,81	63,41	57,66	56,80	56,40	60,78	59,57	60,89	60,40	60,43 %
H	8,82	8,95	—	8,27	8,30	8,94	8,90	9,22	9,00	8,37 %
O	28,37	27,64	—	34,93	35,30	30,28	31,53	29,89	30,60	31,20 %
	100,00	100,00	—	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00 %

Der Vergleich zeigt, dass meine Parillinanalysen mit den Flückiger'schen bis auf den Wasserstoffgehalt, der bei mir um ca. ½ % niedriger ausgefallen ist, völlig übereinstimmen.

Gegen die Ergebnisse früherer Autoren unterscheiden sie sich durch den niedrigeren Kohlenstoffgehalt, und Flückiger hat vollständig Recht, wenn er behauptet, dass ein höherer Kohlenstoffgehalt früherer Analysen einer Beimischung von Parigenin zum Parillin bei der Darstellung desselben zuzuschreiben ist, wenn nicht die aus Weingeist krystallisirte Substanz in warmem Wasser, von welchem das Parigenin nicht aufgenommen wird, gelöst und aus dem Filtrate durch Weingeist wieder ausgefällt wird.

5. Die Elementaranalysen meines krystallisirten Sarsasaponins gaben folgende Zahlen:

I.

0,2155 g Substanz gaben
0,4505 g CO_2 = 0,1229 g C und
0,1574 g H_2O = 0,0175 g H.

II.

0,2255 g Substanz gaben
0,4698 g CO_2 = 0,1281 g C und
0,1642 g H_2O = 0,0182 g H.

III.

0,2335 g Substanz gaben
0,4900 g CO_2 = 0,1336 g C und
0,1715 g H_2O = 0,0190 g H.

IV.

0,1760 g Substanz gaben
0,3680 g CO_2 = 0,1004 g C und
0,1280 g H_2O = 0,0142 g H.

6. Die Analyse meines zum Theil amorphen Sarsasaponins ergab folgende Werthe:

V.

0,2770 g Substanz gaben
0,5818 g CO_2 = 0,1587 g C und
0,1998 g H_2O = 0,0222 g H.

	Ber. für $C_{22}H_{36}O_{10}$ (Molekulargewicht 460)	Ber. für $C_{37}H_{62}O_{17}$ (Molekulargewicht 778)	Gefunden					
			I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel
C	57,39	57,07	57,01	56,82	57,23	57,05	57,22	**57,07** %
H	7,83	7,97	8,12	8,07	8,16	8,10	8,00	**8,09** %
O	34,78	34,96	34,87	35,11	34,61	34,85	34,78	**34,84** %
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00 %

	Gefunden in %	Atomgewichte	Atomverhältnisse		Formel I	Atomgewichte	Molekulgrösse		Berechnet in %
C	57,07	: 12	= 4,76	× 55,5 = 264,18	C 264	× 12	= 3168	At. C entsprechen	57,39
H	8,09	: 1	= 8,09	× 55,5 = 448,99	H 432	× 1	= 432	„ H „	7,83
O	34,84	: 16	= 2,18	× 55,5 = 120,43	O 120	× 160	= 1920	„ O „	34,78
							5520		100,00

Gefunden in %	Atomgewichte	Atomverhältnisse	Formel II	Atomgewichte	Molekülgrösse		Berechnet in %
C 57,07	: 12	= 4,76 × 54,5 = 259,4	C 259	× 12	= 3108	At. C entsprechen	57,07
H 8,09	: 1	= 8,09 × 54,5 = 440,9	H 434	× 1	= 434	„ H „	7,97
O 35,84	: 16	= 2,18 × 54,5 = 118,8	O 119	× 16	= 1904	„ O „	34,96
					5446		100,00

Das Molekulargewicht des Sarsasaponins wurde

nach Raoult gefunden im Mittel	nach Formel I berechnet	nach Formel II berechnet
	$12(C_{22}H_{36}O_{10}) = C_{264}H_{432}O_{120}$	$7(C_{37}H_{62}O_{17}) = C_{259}H_{434}O_{119}$
5500	$12 \times 460 =$ **5520**	$7 \times 778 =$ **5464**

Obwohl der Wasserstoff des Sarsasaponins bei den Analysen, wie wir sehen, etwas höher ausgefallen ist, als es die Formel $C_{22}H_{36}O_{10}$ verlangt, und obwohl daher die Formel $C_{37}H_{62}O_{17}$ auf den ersten Blick richtiger erscheint, da sie einen etwas höheren Wasserstoffgehalt fordert, so habe ich doch mich für die Formel $C_{22}H_{36}O_{10}$ entschieden, da mein Sarsasaponin vermuthlich in die homologe Reihe derjenigen Saponine gehört, für welche Prof. Kobert die Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ aufgestellt hat, die etwas weniger Wasserstoff verlangt, als ich gefunden habe. Die wahrscheinlichste Formel des Sarsasaponins lautet also **$12\,C_{22}H_{36}O_{10}$**.

7. Die Elementaranalysen des amorphen Smilacins (Saponin) von E. Merck lieferten folgende Zahlen:

I.

0,2353 g Substanz gaben
0,4823 g CO_2 = 0,1315 g C und
0,1552 g H_2O = 0,0172 g H.

II.

0,2249 g Substanz gaben
0,4600 g CO_2 = 0,1254 g C und
0,1508 g H_2O = 0,0167 g H.

III.

0,2265 g Substanz gaben
0,4628 g CO_2 = 0,1262 g C und
0,1540 g H_2O = 0,0171 g H.

IV.

0,2105 g Substanz gaben
0,4285 g CO_2 = 0,11696 g C und
0,1432 g H_2O = 0,0159 g H.

V.

0,2295 g Substanz gaben
0,4692 g CO_2 = 0,1280 g C und
0,1530 g H_2O = 0,0170 g H.

In 100 Theilen:

	I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel
C	55,90	55,78	55,73	55,56	55,75	**55,75**
H	7,33	7,44	7,55	7,55	7,40	**7,45**
O	36,77	36,78	36,72	36,89	36,85	**36,80**
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

8. Das krystallisirte (?) Smilacin (Saponin) von E. Merck gab bei der Analyse folgende Werthe:

I.

0,2383 g Substanz gaben
0,4823 g CO_2 = 0,1315 g C und
0,1570 g H_2O = 0,0174 g H.

II.

0,2260 g Substanz gaben
0,4552 g CO_2 = 0,1241 g C und
0,1553 g H_2O = 0,0172 g H.

III.

0,2765 g Substanz gaben
0,5583 g CO_2 = 0,1523 g C und
0,1818 g H_2O = 0,0202 g H.

Oder in Procenten:

	I.	II.	III.	Mittel
C	55,20	54,93	55,06	**55,06**
H	7,33	7,64	7,32	**7,43**
O	37,47	37,43	37,62	**37,51**
	100,00	100,00	100,00	100,00

Berechnet für $C_{20}H_{32}O_{10}$ (Molekulargewicht = 432)		Mittel aus 8 Analysen
C	55,56	55,40 %
H	7,41	7,44 %
O	37,03	37,16 %
	100,00	100,00 %

	Gefunden in %	Atomgewichte	Atomverhältnisse		$C_{20}H_{32}O_{10}$	Atomgewichte		Berechnet in %
C	55,40	: 12	= 4,62 × 21,6 = 99,71	C	100 × 12 =	1200	At. C entsprechen	55,56
H	7,44	: 1	= 7,44 × 21,6 = 160,70	H	160 × 1 =	160	„ H „	7,41
O	37,16	: 16	= 2,32 × 21,6 = 50,11	O	50 × 16 =	800	„ O „	37,03
						2160		100,00

Molekulargewicht

gefunden nach Raoult	berechnet nach der Formel $5(C_{20}H_{32}O_{10}) = C_{100}H_{160}O_{50}$
2185	$5 \times 432 =$ **2160**

Das von Merck als krystallisirtes und als amorphes Smilacin bezeichnete Präparat, welche ich für identisch halte mit dem Sarsaparillsaponin von Otten, hat also nach meiner Meinung die Formel $\mathbf{5\,C_{20}H_{32}O_{10}}$.

Zum Vergleich mögen die Analysen des Saponins aus der Sarsaparille von F. Otten dienen:

	I.	II.	Mittel beider Analysen
C	55,375	53,758	54,566 %
H	8,316	8,200	8,258 %
O	36,309	38,042	37,176 %
	100,000	100,000	100,000 %

Otten hat also, wie ich schon oben erwähnt habe, ein Präparat in Händen gehabt, das mit dem Merck'schen Smilacin (Saponin) identisch zu sein scheint. Schade nur, dass eine dritte Verbrennung

mit dieser Substanz von Otten nicht ausgeführt wurde, welche wahrscheinlich der ersten Analyse, mit 55,375 Kohlenstoff, sich genähert hätte.

9. Besprechung der Ergebnisse. Flückiger hat für das Parillin zwei Formeln aufgestellt: $C_{40}H_{70}O_{18}$ und $C_{48}H_{86}O_{18}$. Die erste Formel $C_{40}H_{70}O_{18}$ (C = 57,28 %; H = 8,35 %; O = 34,47 %) entspricht in der Zusammensetzung merkwürdigerweise so ziemlich meinem in Wasser leicht löslichen krystallisirten Sarsasaponin $C_{22}H_{36}O_{10}$ (C = 57,39 %; H = 7,83 %; O = 34,78 %) und $C_{37}H_{62}O_{17}$ (C = 57,07 %; H = 7,97 %; O = 34,96 %). Flückiger führt in seiner letzten Abhandlung über Parillin 1877 (siehe oben Vergleich der Parillinanalysen) Werthe an, die für seine zweite Formel $C_{48}H_{86}O_{18}$ passen, und welche durch meine obigen Analysen, mit Ausnahme des Kohlenstoffs, bestätigt wurden. Ausserdem werden von Flückiger Zahlen angegeben, welche der ersten Formel entsprechen. Bei der Aufstellung einer Spaltungsformel für Parillin hat Flückiger jedoch die erste Formel $C_{40}H_{70}O_{18}$ gewählt, die einen 3 % niedrigeren Kohlenstoff besitzt als die zweite Formel. Die erste ist auch in die Lehrbücher übergegangen, obgleich dem Parillin, auch nach Flückiger, die Formel $C_{40}H_{70}O_{18}$ eigentlich gar nicht zukommt.

Im Handel wird zwischen löslichem und unlöslichem Parillin (Smilacin) augenscheinlich kein Unterschied gemacht; denn es wird für das eine Präparat das andere geliefert, obgleich diese beiden Körper sehr verschieden sind. Es liegt der Grund vielleicht darin, dass das lösliche Glykosid in der Literatur, ausser der hier in Dorpat erschienenen Dissertation von F. Otten, so unbekannt ist, dass man über diesen Körper in den Büchern kaum Andeutungen findet.

Ich glaube deshalb, dass es jetzt die höchste Zeit ist, die Synonymik der bis jetzt bekannt gewordenen Sarsaparillglykoside zu ordnen, und ich schlage vor, für den in kaltem Wasser fast unlöslichen Körper der Sarsaparille die Bezeichnung **„Parillin s. Smilacin“** [1]) beizubehalten, die beiden in kaltem Wasser leicht löslichen Körper der Sarsaparille aber anders zu nennen und zwar meine Substanz mit dem Namen **„Sarsasaponin“** zu belegen, die Merck'sche aber mit dem Namen **„Sarsaparillsaponin“**.

Da ich im Ganzen nur eine Sarsaparillsorte in Arbeit genommen habe, die mir den oben beschriebenen Körper geliefert hat, so ist freilich noch abzuwarten, ob auch Andere diesen Körper constant in den Sarsaparillen finden werden. Dann erst wird die Nothwendigkeit der Einführung der neuen Namen für die genannten Körper allgemein zugegeben werden.

Einfach als Saponin können diese in Wasser leicht löslichen Saponinkörper der Sarsaparille unmöglich beide bezeichnet werden, da sie in chemischer und, wie wir bald sehen werden, auch pharmakologischer Hinsicht von den Saponinen aus den Rosaceen und Caryophylleen sich wesentlich unterscheiden. Natürlich wird später einmal eine Zeit kommen, wo man alle diese Substanzen mit dem ihrer Structur entsprechenden Namen bezeichnen wird; vorläufig können wir dies aber z. Th. noch gar nicht, z. Th. wenigstens nicht mit Sicherheit.

---

[1]) Die letztere Bezeichnung ist übrigens die allgemeinere.

8. Löslichkeitsverhältnisse meiner Sarsaparillglykoside.

Tabelle der Löslichkeiten.

Lösungsmittel	Gesättigte Lösung in ccm	Nach dem Verdampfen und Trocknen bei 110° in g	In 100 ccm Lösung mithin in g	Bezeichnung der Substanzen
Absoluter Alkohol	7,2	0,103	1,43	Parillin
(spec. Gew. bei 15° C. 0,8000)	8,8	0,074	0,84	Sarsasaponin
90%iger Alkohol	3,7	0,0425	1,15	Parillin
(spec. Gew. bei 15° C. 0,8344)	7,8	0,088	1,13	Sarsasaponin
80%iger Alkohol	6,5	0,0695	1,07	Parillin
(spec. Gew. bei 15° C. 0,8644)	6,8	0,090	1,32	Sarsasaponin
26%iger Alkohol	7,5	0,01	0,0133	Parillin
(spec. Gew. bei 15° C. 0,970)	—	—	leicht löslich	Sarsasaponin
Methylalkahol	3,8	0,041	1,08	Parillin
	5,3	0,083	1,566	Sarsasaponin
Amylalkohol	6,2	0,011	0,165	Parillin
	9,2	0,0085	0,092	Sarsasaponin
Aetheralkohol 1 : 1	7,2	0,035	0,486	Parillin
Aetheralkohol 2 : 1	9,1	0,014	0,1534	Parillin
Aetheralkohol 4 : 1	5,6	0,0045	0,080	Parillin
Aetheralkohol 5 : 1	9,2	0,0025	0,027	Parillin
Kaltes Wasser	150,0	0,0175	0,0117	Parillin
Siedendes Wasser	3,5	1,0	28,57	Parillin

Die Löslichkeitsverhältnisse wurden in der Weise bestimmt, dass die verschiedenen Lösungsmittel mit den stets im Ueberschusse sich befindenden, bei 110° getrockneten Substanzen 8 Tage lang bei einer Laboratoriumstemperatur von 18—20° C. unter häufigem Umschütteln in Berührung blieben. Die durch ein vorher getrocknetes Filter in ein trockenes Reagensrohr filtrirten und mit einer dünnen und richtig geaichten Pipette dem Filtrate entnommenen Quanta gesättigter Lösungen wurden verdunstet und bei 110° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet.

In kaltem Wasser. Reines Parillin wurde mit Wasser von gewöhnlicher Temperatur 8 Wochen lang unter häufigem Umschütteln in Berührung gelassen. Als die Flüssigkeit keinen Schaum mehr trug und völlig klar war, wurden 150 ccm abfiltrirt, in einem kleinen Schälchen im Wasserbade zur Trockne verdampft und bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet. Der Rückstand wog nur 0,0175 g. Flückiger erhielt genau unter denselben Verhältnissen 0,0117 g.

10 Liter Wasser lösen mithin nur 1,17 g Parillin.

In kochendem Wasser. 3,5 g einer bei 100° gesättigten, wässerigen, syrupförmigen Parillinlösung hinterliessen beim Verdampfen auf dem Dampfbade und zuletzt beim Trocknen bei 110° gerade 1,0 g Parillin; 100 Theile siedenden Wassers lösen mithin 28,57 Theile Parillin, also im Verhältniss von 3,5 : 1.

In Petroläther, Benzin, Schwefelkohlenstoff und Aether ist sowohl das Parillin als auch das Sarsasaponin unlöslich, wohl aber, wie wir schon gesehen haben, in Aetherweingeist 1 : 1; schwer löslich in Aetheralkohol 5 : 1; deshalb werden Parillin und Sarsasaponinlösungen in

starkem Alkohol durch Aether gefällt. Die Fällung ist um so vollständiger, je weniger Alkohol und je mehr Aether zur Fällung verwendet werden. In reinem Chloroform quillt das Parillin gummiartig auf, ohne jedoch davon gelöst zu werden; auch das Sarsasaponin ist in Chloroform unlöslich.

9. Krystallwassergehalt meiner Sarsaparillglykoside.

a) Parillin.

Bestimmung I. 1,7855 g des lufttrockenen Parillins verloren, im Exsiccator über Schwefelsäure 3 Tage lang getrocknet, 0,0315 g an Gewicht = 1,76 %; nach weiteren 3 Tagen 0,007 g = 0,39 %; nach ½ Jahre 0,1075 = 6,02 %; im Ganzen 8,17 % Wasser. Dieselbe Substanz, im Trockenofen 6 Stunden lang bei 50° weiter getrocknet, verlor nichts an Gewicht, erst nach mehreren Stunden bei 100° 0,004 g = 0,22 %. Die bei 100° getrocknete Substanz bewahrt auch bei 110—120° ein constantes Gewicht.

Im Ganzen verlor also das Parillin **8,39** % Wasser.

Bestimmung II.	0,2906 g	Parillin	verloren bei	110°	0,0252 g	Wasser	= **8,67** %
„ **III.**	0,2905 g	„	„ „	110°	0,0247 g	„	= **8,51** %
„ **IV.**	0,4392 g	„	„ „	110°	0,0320 g	„	= **7,29** %
„ **V.**	0,7390 g	„	„ „	110°	0,0630 g	„	= **8,52** %
„ **VI.**	0,5172 g	„ v. Merck	„	110°	0,0377 g	„	= **7,29** %
„ **VII.**	1,4141 g		„	110°	0,120 g	„	= **8,41** %
„ **VIII.**	0,3961 g	„ v. Gehe	„	110°	0,0286 g	„	= **7,22** %
„ **IX.**	0,4364 g		„	110°	0,0286 g	„	= **6,56** %

Berechnet für

$C_{26}H_{44}O_{10} + 2\frac{1}{2}\ H_2O$	$C_{26}H_{44}O_{10} + 2\frac{3}{4}\ H_2O$
H_2O 8,02 %	8,75 %

Zum Vergleich mögen die Wasserbestimmungen von Poggiale und Flückiger dienen:

Poggiale: H_2O 8,56 % Flückiger: 6—12 %.

Die Formel $C_{26}H_{44}O_{10} + 2\frac{1}{2}$ Mol. H_2O verlangt 8,02 % Wasser. Zu diesem Procentgehalte passen vier Bestimmungen besonders dann gut, wenn die dem Parillin anhaftende Luftfeuchtigkeit, die wohl bis ½ % ausmachen wird, berücksichtigt wird. Eine vollständige Entwässerung des Parillins würde wohl schneller zu erreichen sein, wenn man die Substanz im fein pulverisirten Zustande zum Trocknen bringen würde, denn die wohl ausgebildeten Blättchen und Nadeln des Parillins scheinen das Wasser nur langsam und unvollständig abzugeben.

b) Sarsasaponin.

I. 0,2875 g Sarsasaponin verloren im
Exsiccator nach 4 Tagen 0,008 g = 2,80 % } zusammen 3,32 %.
Nach folgenden 4 Tagen 0,0015 g = 0,52 % }
Nach ½ Jahre 0,0115 g = 4,00 %, im Ganzen **7,30** % Wasser. Ein 2stündiges Trocknen bei 110° gab keine Gewichtsabnahme.

II. 0,1945 g Substanz verloren im Exsiccator nach 4 Tagen 0,0125 g = 6,43 %, nach folgenden 4 Tagen 0,0005 g = 0,26 %.
Nach 2 Stunden bei 50° trat keine Gewichtsabnahme ein.
Nach 4 Stunden bei 80° eine Gewichtsabnahme von 0,002 g = 1,03 %.

Nach 2 Stunden bei 100° keine Gewichtsabnahme, nach 4 Stunden bei 110° eine Gewichtsabnahme von 0,0005 g = 0,26 %, im Ganzen **7,98** % Wasser.

(1) Berechnet für	(2) Berechnet für	(3) Berechnet für
$C_{264}H_{432}O_{120} + 24\,H_2O$	$C_{259}H_{434}O_{119} + 24\,H_2O$	$C_{22}H_{36}O_{10} + 2\,H_2O$
H_2O 7,26	7,35	7,26 %.

	Gefunden I.	II.	Im Mittel
H_2O	7,30	7,98	7,64 %.

c) Amorphes Smilacin (Smilasaponin) von E. Merck.

I. 0,8080 g Substanz verloren bei 110° 0,0695 g H_2O = **8,60** %
II. 0,2465 g „ „ „ 110° 0,0220 g H_2O = **8,90** %.

d) Krystallisirtes Smilacin (Smilasaponin) von E. Merck.

I. 2,1046 g Substanz verloren bei 110° 0,1955 g Wasser = **9,29** %
II. 1,9330 g „ „ „ 110° 0,1610 g „ = **8,33** %.

Berechnet für		Gefunden				Mittel aus 4 Bestimmungen
$C_{100}H_{160}O_{50} + 12\,H_2O$	$C_{20}H_{32}O_{10} + 2^1/_2\,H_2O$	I.	II.	III.	IV.	
H_2O 9,08	9,43	8,60	8,90	9,29	8,33	8,78 %.

10. Schmelzpunktsbestimmungen.

Diese wurden sowohl nach der von Prof. Dragendorff[1]) empfohlenen Methode, als auch in Capillarröhren im Paraffin-, Luft- und Schwefelsäurebade ausgeführt und mit Hülfe der von T. E. Thorpe[2]) angegebenen Correctionsformel: $T = t + 0{,}000143\,n\,(t - t_1)$, in welcher T corrigirte Temperatur, t beobachteter Thermometerstand, 0,000143 empirischer Coëfficient des Quecksilbers im Glase, t_1 mittlere Temperatur des herausragenden Quecksilberfadens, n die Länge des herausragenden Fadens in Graden des Thermometers bedeuten, berechnet. Die bei 110° getrockneten, fein pulverisirten Sarsaparillglykoside sintern vor dem Schmelzen allmählig zusammen, in welchem Zustande beide Substanzen, das Parillin bei 174,25°, das Sarsasaponin bei 219,22°, anfangen durchsichtig zu werden. Die vollständige Durchsichtigkeit des zusammengesinterten Fadens wird von Parillin bei 176,14°, von Sarsasaponin bei 220,26° schliesslich erreicht.

Bei diesen Temperaturen sind beide Substanzen noch farblos, bei weiterem Erhitzen werden sie unter Entwickelung eines an Perubalsam erinnernden Geruches gelbbraun. Unter Berücksichtigung der Thorpeschen Correctionsformel berechnete ich den Schmelzpunkt des Parillins zu **177,06°**, den des Sarsasaponins zu **223,45°** (Mittel aus 4 Bestimmungen).

---

[1]) Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzentheilen, 1882, p. 13.

[2]) Physikalisch-chemische Tabellen von Landolt und Börnstein, 1883, Taf. 66. Vergl. auch Journ. of the chem. Soc. 1880, **37**, 160.

Parillin				Sarsasaponin			
Anfang des Schmelzens:		Ende des Schmelzens:		Anfang des Schmelzens:		Ende des Schmelzens:	
t = 174,25 n = 98,4 t_1 = 42,5	176,10	t = 176,14 n = 98,4 t_1 = 42,5	178,03	t = 219,22 n = 143,4 t_1 = 38,6	222,92	t = 220,26 n = 743,4 t_1 = 38,6	223,98
Das Mittel hieraus = **177,06°** (corrig.)				Das Mittel hieraus = **223,45°** (corrig.)			

11. Rotationsvermögen des Parillins, Sarsasaponins und des von E. Merck bezogenen Smilacins (Smilasaponin).

Das optische Verhalten obiger Substanzen zum polarisirten Licht wurde im Halbschattenapparate mit homogenem Licht von Laurent, verbessert von Schmidt und Haensch in Berlin, geprüft. Alle drei Körper lenken die Polarisationsebene nach links ab. Der Drehungswinkel wurde nach der von Biot angegebenen Formel:

$$(\alpha)_D = \frac{v \,.\, a}{l \,.\, p}$$

berechnet.

In derselben bedeuten $(\alpha)_D$ = Drehungswinkel für Natronlicht, a = beobachtete Ablenkung, v = Volumen der Lösung in Cubikcentimetern, p = das Gewicht der polarisirten Substanz, l = Länge des Rohres in Decimetern.

Das specifische Drehungsvermögen des in 90%igem Alkohol gelösten, krystallwasserfreien, reinen Parillins berechnete sich aus den folgenden Daten auf — 42,33°, das des in Wasser gelösten, krystallwasserfreien, reinen Sarsasaponins auf — 16,25° und endlich das des wasserfreien E. Merck'schen Smilacins zu — 26,25°.

Parillin	Sarsasaponin	Smilacin (Smilasaponin) von E. Merck
p = 0,15 a = — 1,27 (bei 18,5°) l = 2	p = 0,16 a = — 0,52 (bei 18,5°) l = 2	p = 0,16 a = — 0,84 (bei 18,5°) l = 2
$(a)_D = \frac{10 \,.\, - 1,27}{2 \,.\, 0,15}$	$(a)_D = \frac{10 \,.\, - 0,52}{2 \,.\, 0,16}$	$(a)_D = \frac{10 \,.\, - 0,84}{2 \,.\, 0,16}$
$(a)_D = -$ **42,33°**.	$(a)_D = -$ **16,25°**.	$(a)_D = -$ **26,25°**.

Ob das specifische Rotationsvermögen der Substanzen in concentrirten Lösungen ein anderes ist, darüber kann ich nichts aussagen, weil ich nur eine Bestimmung im Ganzen gemacht habe. Eine Birotation konnte nicht constatirt werden.

12. Benzoylverbindungen der Sarsaparillglykoside.

Bringt man nach E. Baumann[1]) in Wasser gelöste Alkohole mit Benzoylchlorid zusammen und schüttelt mit Natronlauge bis zur bleibenden alkalischen Reaction, so erhält man ein Gemenge mehrerer,

[1]) Chem. Ber. **19**, 6, 1886, p. 3218.

von einander mitunter nur schwer trennbarer, in Wasser unlöslicher Ester der Benzoësäure. Meine Glykoside verhielten sich gegen Benzoylchlorid genau wie Alkohole.

a) Darstellung und Eigenschaften der Benzoylverbindungen.

1,0 g Parillin, Sarsasaponin und Smilacin von E. Merck in je 3—5 g Wasser gelöst, wurden mit je 35 ccm 10%iger Natronlauge vermischt und die Lösungen mit je 6 ccm Benzoylchlorid, welche auf einmal zugesetzt wurden, so lange geschüttelt, bis kein Geruch nach letzterem mehr wahrnehmbar blieb. Die erhaltenen Producte, mit heissem Wasser bis zur neutralen Reaction ausgewaschen, bildeten weisse plastische, mit kaltem Wasser ausgewaschen, körnige Massen, die in Alkohol, Aether, Methylalkohol und Chloroform leicht, in Benzol und Amylalkohol schwerer löslich, in Petroläther und Wasser aber unlöslich sind. Alle Benzoylverbindungen gaben mit concentrirter Schwefelsäure und 1 Tropfen Wasser die rothviolette Färbung.

Der Schmelzpunkt des Benzoylparillins beträgt 76° (uncorrig.), der des Benzoylsarsasaponins 96° (uncorrig.) und der des Smilacins (Saponin), von E. Merck bezogen, 135° (uncorrig.). Die aus je 1,0 g Glykosid so erhaltenen Estergemenge wogen ca. 2,5 g. Behufs Reinigung der Benzoylverbindungen wurden letztere in Aether gelöst, die filtrirten Lösungen verdunstet und im Vacuum getrocknet.

b) Zusammensetzung der Benzoylverbindungen.

1. Die Analysen des Benzoylparillins, dessen Zusammensetzung dem Pentabenzoylparillin sehr nahe kommt, ergaben Folgendes:

Benzoylparillin
von einer anderen Darstellung.

I.

0,2404 g Substanz gaben
0,6261 g CO_2 = 0,1707 g C und
0,1495 g H_2O = 0,0166 g H.

II.

0,1405 g Substanz gaben
0,3620 g CO_2 = 0,0987 g C und
0,0895 g H_2O = 0,0094 g H.

	Berechnet für Pentabenzoylparillin $C_{26}H_{39}O_{10}(C_7H_5O)_5$	Gefunden I.	Gefunden II.	Im Mittel
C	70,66	71,03	70,27	70,65%
H	6,18	6,01	7,10	7,00%
O	23,16	22,06	22,63	22,35%
	100,00	100,00	100,00	100,00%

2. Bei der Analyse des Benzoylsarsasaponins, dessen Zusammensetzung einem Tetrabenzoylsarsasaponin sehr nahe kommt, erhielt ich nachstehende Resultate:

I.

0,3190 g Substanz gaben
0,8077 g CO_2 = 0,2203 g C und
0,1733 g H_2O = 0,0192 g H.

II.

0,3226 g Substanz gaben
0,7879 g CO_2 = 0,2149 g C und
0,1686 g H_2O = 0,0187 g H.

III.

0,2526 g Substanz gaben
0,6344 g CO_2 = 0,1730 g C und
0,1410 g H_2O = 0,0157 g H.

Daraus berechnen sich folgende Daten:

	Berechnet für Tetrabenzoylsarsasaponin $C_{22}H_{32}O_{10}(C_7H_5O)_4$	Gefunden I.	II.	III.	Im Mittel
C	68.49	69.06	68.40	68.49	68,65 %
H	5 94	6.03	5,96	6,21	6,07 %
O	25,57	24,91	25,64	25,30	25,28 %
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00 %

3. Das Benzoylsmilasaponin von E. Merck ergab bei der Analyse:

I.

0,2504 g Substanz gaben
0,6330 g CO_2 = 0,1726 g C und
0,1390 g H_2O = 0,0154 g H.

II.

0,1689 g Substanz gaben
0,4280 g CO_2 = 0,1167 g C und
0,1005 g H_2O = 0,0111 g H.

	Berechnet für Pentabenzoylsmilasaponin $C_{20}H_{27}O_{10}(C_7H_5O)_5$	Gefunden I.	II.	Im Mittel
C	69,33	68,94	69,11	69,02 %
H	5.46	6,17	6.58	6,37 %
O	25.21	24,89	24,31	24,61 %
	100,00	100,00	100,00	100,00 %

Die Bildungen des Pentabenzoylparillins und Pentabenzoylsmilasaponins, sowie des Tetrabenzoylsarsasaponins zeigen an, dass das Parillin und das Smilacin s. Smilasaponin fünf, das Sarsasaponin vier alkoholische Hydroxylgruppen enthalten. In der That hat Stütz auf ganz anderem Wege ebenfalls fünf Hydroxylgruppen in seinem Saponin nachzuweisen vermocht.

13. Deutung der die Formeln betreffenden Ergebnisse.

Alle drei Sarsaparillglykoside sind Glieder einer homologen Reihe. Flückiger[1]) ist der Erste gewesen, der einen Versuch einer derartigen Classification der Saponinsubstanzen gemacht hat. Seine allgemeine Formel ist

$$C_nH_{2n-10}O_{18}.$$

In diese Reihe stellt unser Autor ein Saponin von der Formel $C_{32}H_{54}O_{18}$, sowie endlich zwei Arten von Parillin mit der Formel $C_{40}H_{70}O_{18}$ und $C_{48}H_{86}O_{18}$. Von meinen analysirten Substanzen passt nur eine für diese Reihe, nämlich das Sarsasaponin, wenn man ihm die Formel $C_{40}H_{70}O_{18}$ giebt. Die beiden anderen Substanzen, sowie auch das eben angeführte Sarsasaponin gehören in die homologe Reihe von Prof. Kobert, für welche dieser Autor die allgemeine Formel

$$C_nH_{2n-8}O_{10}$$

aufgestellt hat (1890).

[1]) Archiv der Pharmacie Bd. **210** (der dritten Reihe Bd. **10**), 1877, p. 532.

Setzen wir n = 20, so erhalten wir $C_{20}H_{32}O_{10}$. Dies ist die Formel, welche ich dem Smilasaponin von E. Merck gegeben habe. Zu dieser Formel passen die Werthe, welche H. Paschkis[1]) und Kiliani[2]) für das Digitonin, Mutschler[3]) für das Cyclamin, sowie Kruskal für die Quillajasäure von E. Merck gefunden haben. Kiliani hat allerdings dargethan, dass das Digitonin sich bei der Spaltung anders verhält als die anderen genannten Stoffe und daher für sich betrachtet werden muss. Ich erwähne es hier nur beiläufig.

Durchschnittswerthe aller Analysen für $C_{20}H_{32}O_{10}$.

	Berechn. für $C_{20}H_{32}O_{10}$	Smilasaponin Merck von Schulz	Digitonin von Paschkis	Digitonin von Kiliani	Cyclamin von Mutschler	Quillajasäure Merck von Kruskal
C	55.56	55,40	55.32	55.60	55,49	55,52 %
H	7,41	7,44	7,48	7,70	7,83	7,46 %
O	37,03	37,16	37,20	36,70	36,68	37,02 %
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00 %

Setzen wir n = 22, so erhalten wir $C_{22}H_{36}O_{10}$, die Formel, welche ich für mein krystallinisches Sarsaparillglykosid, das Sarsasaponin, aufgestellt habe.

Setzen wir n = 26, so ergiebt sich $C_{26}H_{44}O_{10}$, d. h. die Formel, welche meinem Parillin zukommt.

Setzen wir n = 29, so erhalten wir $C_{29}H_{50}O_{10}$. Zu dieser Formel passen die Werthe, welche Henry G. Greenish (junior) für sein Melanthin[4]) gefunden hat.

Die obige Formel verlangt:

62,37 % C, 8,96 % H und 28,67 % O.

Gefunden hat Greenish:

62,43 % C, 9,07 % H und 28,50 % O.

Herr Prof. Kobert, dem Herr Greenish sein Melanthin freundlichst zur Verfügung gestellt hatte, hat mir die Substanz übergeben. Ich habe mit derselben eine Elementaranalyse ausgeführt, die einen Kohlenstoffgehalt, der dem für die obige Formel berechneten sehr nahe kommt, ergab. Ich fand nämlich 62,32 % Kohlenstoff und 8,57 % Wasserstoff.

Wir sehen also, dass die von Prof. Kobert aufgestellte Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ sich auch passend für einige Substanzen erwiesen hat, welche zur Zeit der Aufstellung der Formel noch gar nicht bekannt waren. Wir dürfen daher behaupten, dass diese Formel etwas mehr Werth als den einer Hypothese besitzt.

---

[1]) Medic. Jahrbücher, herausgeg. von der Ges. der Aerzte in Wien. Neue Folge, Jahrg. 1888, p. 195.

[2]) Berichte der deutsch. chem. Ges., Jahrg. **23**, 1890, I, p. 1555.

[3]) Die Literatur über Cyclamin siehe N. Tufanow in diesen Instituts-arbeiten **1**, 1880, p. 100.

[4]) Pharmac. Journal 15 may and 19 june 1880.

Ich will die von Anderen analysirten homologen Substanzen hier nicht anführen, weil sie bereits im sechsten Bändchen der Arbeiten dieses Institutes aufgezählt und besprochen sind. Was meine eigenen analysirten Sarsaparillkörper anbetrifft, so folgt nach dem Saponin von Stütz und nach der Quillajasäure von Prof. Kobert, die wohl die Formel $C_{19}H_{30}O_{10}$ haben, als erstes Glied aufwärts die Verbindung $C_{19}H_{30}O_{10} + CH_2 = C_{20}H_{32}O_{10}$ Smilasaponin von E. Merck, als drittes Glied die Verbindung $C_{19}H_{30}O_{10} + 3(CH_2) = C_{22}H_{36}O_{10}$ mein krystallisirtes Sarsasaponin und als siebentes Glied aufwärts die Verbindung $C_{19}H_{30}O_{10} + 7(CH_2) = C_{26}H_{44}O_{10}$ das Parillin.

Unter Zugrundelegung der für das Saponin aufgestellten Formel von Hesse[1]) $C_{32}H_{52}O_{17}$ würde mein Sarsasaponin, dem ich auch die Formel $C_{37}H_{62}O_{17}$ geben könnte, als fünftes Glied aufwärts folgen: $C_{32}H_{52}O_{17} + 5(CH_2) = C_{37}H_{62}O_{17}$. Es versteht sich von selbst, dass die endgültige Einrangirung aller genannten Substanzen in bestimmte Reihen erst später erfolgen kann, wenn noch weit mehr Material zur Lösung dieser interessanten Frage wird beigebracht worden sein.

14. Spaltungsanalysen.

Flückiger hat den schlagenden Beweis geliefert, dass das Parillin ohne Zweifel ein Glykosid ist; er hat die Spaltung desselben in Parigenin und einen krystallisationsfähigen Zucker durchgeführt, letzteren quantitativ bestimmt, beide analysirt und auf Grund seiner Bestimmungen eine Spaltungsformel für Parillin aufgestellt.

Flückiger führte die Spaltung des Parillins in folgender Weise aus: 4.367 g bei 110° getrockneten Parillins wurden mit 50 ccm Schwefelsäure von 10% Gehalt an H_2SO_4 im Wasserbade unter Ersatz des verdampfenden Wassers während eines Tages erwärmt. Es bildete sich dabei ein in kochendem Wasser unlösliches, flockiges Spaltungsproduct, von ihm Parigenin genannt, welches durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt werden konnte. Letztere wurde mit $BaCO_3$ neutralisirt, filtrirt und eingedampft, wobei ein brauner Syrup hinterblieb, der bei 110° getrocknet, bis keine weitere Gewichtsabnahme eintrat, 1,686 g wog. Derselbe schmeckte süss und wurde von Flückiger als Zucker erkannt. Weitere Spaltungsanalysen mit den Sarsaparillglykosiden liegen meines Wissens nicht vor.

Die Spaltung meiner Substanzen führte ich nach folgenden drei Verfahren aus:

I. Die in 2—4%iger Salz- oder Schwefelsäure im Verhältniss von 1 : 100 gelösten Sarsaparillglykoside wurden im Erlenmeyer'schen Kolben unter Ersatz des verdampfenden Wassers 1 Stunde lang auf freiem Feuer gekocht. Um das Uebespritzen der Flüssigkeit zu verhüten, habe ich das Kochen auf Asbestplatten vorgenommen. Nach dem Erkalten wurden die flockigen Niederschläge auf Filter, die bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet waren, gesammelt, mit siedendem Wasser gut ausgewaschen und bei 110° so lange getrocknet, bis zwei auf einander folgende Wägungen übereinstimmten. Die zum Auswaschen benutzten Wässer wurden mit den von den Niederschlägen befreiten Filtraten vereinigt und in ihnen der Zucker bestimmt.

II. Die im Verhältnisse von 1 : 20 in 10%iger Schwefelsäure gelösten Substanzen wurden in einem Kolben mit Rückflusskühler 24 Stunden auf dem Dampfbade erhitzt und dann in genau derselben Weise wie sub I gezeigt, weiter verfahren. Ein Zusatz von Chlornatrium zur Schwefelsäure trägt zur vollständigen Spaltung des Glykosides viel bei.

---

[1]) Annalen der Chemie Bd. **261**, Heft 3, 1891.

III. Die in 50 Theilen ½ %iger Schwefelsäure gelösten Glykoside wurden in Glasröhren eingeschmolzen und letztere im Kanonenofen 6—10 Stunden bei steigender Temperatur von 100—160° erhitzt; im Uebrigen verfährt man wie oben.

Die nachstehenden Analysen werden zeigen, dass nach I nur eine sehr unvollständige, nach III aber und mitunter nach II eine möglichst vollständige Spaltung der Substanzen, unter mehr oder weniger starker Zersetzung des Zuckers, erzielt wird, woraus man den Schluss ziehen kann, dass die Sarsaparillglykoside im Molekül mehrere Zuckerreste enthalten, die durch Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure successiv sich abspalten lassen, wobei die ersten Abspaltungsproducte immer noch Glykoside sind.

Jetzt gehe ich zu den einzelnen Analysen über, wobei ich die gewonnene Glykose mit Fehling'scher Lösung, die unmittelbar vorher aus ihren Componenten zusammengesetzt wurde, titrirt und als Traubenzucker berechnet habe, ohne dass ich etwa behaupten möchte, dass es wirklich Traubenzucker ist.

a) Parillin.

1. 0,4275 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten bei der Spaltung mit 2 %iger Schwefelsäure im Erlenmeyer'schen Kolben auf freiem Feuer innerhalb 1 Stunde 0,2930 g Parigenin = 68,54 %. Die vom Parigenin abfiltrirte Flüssigkeit wurde auf ein Volum von 100 ccm gebracht, von der 18,6 ccm erforderlich waren, um 5 ccm Fehling'scher Lösung zu reduciren. Da das in 5 ccm Fehling'scher Lösung enthaltene Kupferoxyd durch 0,025 g Traubenzucker reducirt wird, so enthielten die verbrauchten 18,6 ccm der Zuckerlösung 0,025 g; 100 ccm der verdünnten Zuckerlösung demnach 0,1344 g Traubenzucker oder 100 Theile Parillin 31,44 Theile Dextrose.

2. 0,4915 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten bei der Spaltung im Erlenmeyer'schen Kolben auf freiem Feuer mit 2 %iger Schwefelsäure während 1½ Stunden 0,3180 g Parigenin = 67,55 %; 15 ccm von der auf 100 ccm verdünnten Flüssigkeit waren erforderlich, um 5 ccm der Fehling'schen Lösung = 0,025 g Traubenzucker zu reduciren; 100 ccm Flüssigkeit = 0,1666 g Zucker; d. h. auf reines Parillin bezogen 33,91 %.

3. 0,3555 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten bei der Spaltung mit 4 %iger Schwefelsäure innerhalb 2 Stunden auf freiem Feuer 0,2045 g Parigenin = 57,52 %; 5 ccm der Fehling'schen Lösung brauchten zur vollständigen Reduction von der auf 100 ccm verdünnten Flüssigkeit 16,5 ccm = 0,025 g Zucker und 100 ccm Zuckerflüssigkeit = 0,1515 g Zucker — demnach gab das Parillin 42,62 % Glykose.

4. 0,240 g bei 110° getrockneten Parillins gaben bei der Spaltung mit 10 %iger Schwefelsäure und etwas Kochsalz innerhalb 24 Stunden auf dem Dampfbade 0,1250 g Parigenin = 52,10 % und 0,143 g Glykose = 55,42 %.

5. 0,4384 g Parillin lieferten beim Spalten mit 25 ccm 10 %iger Schwefelsäure innerhalb 24 Stunden auf dem Dampfbade und zuletzt 2 Stunden auf freiem Feuer 0.2290 g Parigenin = 52,24 %. Die Zuckerbestimmung verunglückte.

6. 0,2360 g Parillin lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit 12 ccm ½ %iger Schwefelsäure während 6 Stunden bei einer Temperatur von 100—160° 0,1195 g Parigenin = 50,64 %.

Von der auf 100 ccm verdünnten farblosen Flüssigkeit waren 21,2 ccm erforderlich, um 5 ccm der Fehling'schen Lösung zu reduciren, 100 ccm Flüssigkeit = 0,1179 g Zucker, oder auf reines Parillin bezogen 49,96 % Zucker.

7. 0,2480 g Parillin lieferten bei der Spaltung in zugeschmolzenem Rohr mit 12 ccm ½ %iger Schwefelsäure während 6 Stunden bei einer Temperatur von 100—160° 0,1248 g Parigenin = 50,32 %; 5 ccm der Fehling'schen Lösung brauchten zur Reduction der auf ein Volum von 100 ccm gebrachten Flüssigkeit 21,0 ccm, 100 ccm = 0,119 g Zucker; demnach gab reines Parillin 48,01 % Zucker.

b) Sarsasaponin.

1. 0,5025 g bei 110° getrockneten Sarsasaponins gaben beim Spalten mit 2%iger Schwefelsäure während einer Stunde auf dem Dampfbade 0,2750 g Sarsasapogenin = 54,73% und 0,1893 g Glykose = 37,66%.

2. 0,4011 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten beim Spalten mit 2%iger Schwefelsäure auf freiem Feuer 0,2125 g Sarsasapogenin = 52,98% und 0,175 Glykose = 43,63%. Polariskopisch 26,01%.

3. 0.5660 g Sarsasaponin lieferten beim Spalten mit ½%iger Schwefelsäure in zugeschmolzenem Rohr 0,2522 g Sarsasapogenin = 44,56%. Der Zuckergehalt wurde nicht bestimmt.

4. 0,5410 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit ½%iger Schwefelsäure 0,2240 g Sarsasapogenin = 41,41% und 0,2174 g Glykose = 40,02%.

5. 0,2665 g Substanz lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit 2%iger Schwefelsäure 0,1035 g Sarsasapogenin = 38,84% und 0,1334 g Glykose = 50,10%.

6. 0.660 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten bei der Spaltung mit 10%iger Schwefelsäure auf dem Dampfbade innerhalb 24 Stunden 0,2510 g Sarsasapogenin = 38,05%. Der Zucker wurde nicht bestimmt.

c) Smilasaponin von E. Merck.

1. 0,2278 g Smilasap. lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit 2%iger Schwefelsäure 0,088 g Sarsasapogenin = 38,63% und 0,0962 g Glykose = 46,18%.

2. 0,1953 g Smilasap. lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit 2%iger Schwefelsäure 0,0710 g Sarsasapogenin = 36,35% und 0,097 g Glykose = 49,67%.

3. 0,2083 g Smilasap. lieferten beim Spalten in zugeschmolzenem Rohr mit 2%iger Salzsäure 0,0755 g Sarsasapogenin = 36,25% und 0,0955 g Glykose = 45,85%.

Uebersicht der Ergebnisse meiner Spaltungsanalysen.

Nummer der Analyse	Benennung der Substanz	Gew. der wasserfreien Substanz	Parigenin resp. Sarsasapogenin		Glykose titrirt und als Dextrose gerechnet		Summe der Spaltungsproducte
		in g	in g	in %	in g	in %	
1	**Parillin** von Schulz	0,4275	0,2930	68,54	0,1344	31,44	99,98
2		0,4915	0,3180	67,55	0,1666	33,91	101,46
3		0,3555	0,2045	57,52	0,1515	42,62	100,14
4		0,2400	0,1250	52,10	0,1330	55,42	107,52
5		0,4384	0,2290	52,24	—	—	—
6		0,2360	0,1195	50,64	0,1179	49,96	100,60
7		0,2480	0,1248	50,32	0,1190	48.01	98,33
1	**Sarsasaponin** von Schulz	0,5025	0,2750	54,73	0,1893	37,66	92,39
2		0,4011	0,2125	52,98	0,1750	43,63	96,61
3		0,5660	0,2522	44,56	—	—	—
4		0,5410	0,2240	41,41	0,2174	40.02	81,43
5		0,2665	0,1035	38,84	0,1334	50,10	88,94
6		0,6600	0,2510	38,05	—	—	—
1	**Smilasaponin** von E. Merck	0,2278	0,0880	38,63	0,0962	46,18	84,81
2		0,1953	0,0710	36,35	0,0970	49,67	86,02
3		0,2083	0,0755	36,25	0,0955	45,85	82,10

Wir ersehen aus dieser Tabelle, dass die Summe der erhaltenen Spaltungsproducte, falls wir den Zucker als Dextrose rechnen, nicht einmal überall 100 % ausmacht, obwohl wir, da bei der Spaltung Wasser aufgenommen wird, mehr als 100 % erhalten müssten. Höchstwahrscheinlich erklärt sich dies daraus, dass wir den gefundenen Zucker, wie schon bei Kruskal aus einander gesetzt worden ist, höchstens zur Hälfte als Dextrose rechnen dürfen, während die andere Hälfte wohl ein anderer Zucker sein wird. Rechnen wir obige Tabellen für einen schwächer reducirenden Zucker um, so fällt die Summe der Spaltungsproducte höher aus als 100 %, wie dies wohl der Fall sein muss. Selbstverständlich müssen diese Spaltungsversuche wiederholt und variirt werden. Auch wird es wünschenswerth sein, die beiden angenommenen Zuckerarten von einander zu trennen und sie in Krystallen zu gewinnen. Dazu bedarf es aber einer 100mal grösseren Substanzmenge, als ich sie besass. Mir genügt es, die ersten Spaltungen meiner Substanzen ausgeführt und die unten S. 42 folgenden Angaben festgestellt zu haben. Aus meinen Spaltungsanalysen lässt sich eine zuverlässige Spaltungsformel natürlich noch nicht berechnen. Auch die von Kruskal gemachten Angaben sind ja nur als Ueberlegungen und Vermuthungen aufzufassen über die Frage, in welchem Sinne die Spaltung wohl verläuft. Kruskal neigte sich der Ansicht zu, dass ausser den Sapogeninen und den Zuckerarten noch eine Substanz entsteht. Ich möchte mich nicht ganz gegen diese Annahme aussprechen. Die von Kruskal in der That gefundene dritte Substanz ist zwar wohl als ein Umwandlungsproduct des Zuckers aufzufassen; aber ich vermuthe, dass eine relativ einfach zusammengesetzte Substanz abgespalten wird. Auf Grund dieser Annahme möchte ich versuchen, eine Spaltungsformel für mein **Sarsasaponin** aufzustellen, welche annähernde Mengen von Spaltungsproducten verlangt, wie ich sie gefunden habe. Dieselbe lautet:

$$2\,(C_{22}H_{36}O_{10}) + 2\,H_2O = C_{28}H_{46}O_4 + 2\,(C_6H_{12}O_6) + C_4H_6O_6.$$

Den Rest von $C_4H_6O_6$ könnte man vielleicht so deuten, dass er aus 1 Mol. Oxalsäure und 1 Mol. Essigsäure, oder noch besser aus 1 Mol. Malonsäure und 1 Mol. Ameisensäure besteht, die bei der Spaltung sich bilden könnten. Ich gestehe, dass ich diese Substanzen allerdings nicht zu isoliren gesucht habe; eine Bildung von Säure schien mir aber wohl regelmässig einzutreten. Flückiger's Spaltungsformel des **Parillins** ist folgende:

$$C_{40}H_{70}O_{18} - 2\,H_2O = 2\,C_6H_{12}O_6 + C_{28}H_{42}O_4,$$

wobei Flückiger bemerkt, dass ein Austritt von Wasser bei diesem Vorgange allerdings kaum wahrscheinlich ist. Also auch diese Formel ist wie die meinige nur eine Hypothese, welche nur so lange Existenzberechtigung hat, bis weitere Analysen die Frage gelöst haben werden.

15. Spaltungsproducte.

a) Eigenschaften des Parigenins und des Sarsasapogenins.

Die nach dem Entfärben mit Thierkohle aus alkoholischer Lösung erhaltenen, in Wasser unlöslichen Spaltungsproducte bilden schnee-

weisse Krystallmassen, die aus sehr feinen, mikroskopisch kleinen, zu Garben vereinigten Krystallnadeln bestehen. Sie sind in Weingeist löslich, namentlich leicht in absolutem Alkohol, ebenso in Aether, Methylalkohol, Eisessig, verdünnter Kali- und Natronlauge und Ammoniak (in frisch gefälltem Zustande); durch verdünnte Säuren werden sie wieder aus der Alkalilösung ausgefällt. Das Sarsasapogenin von E. Merck schied sich im Spaltungsrohr in Folge der hohen Temperatur in Form von dunkelbraunen Körnchen ab. Mit concentrirter Schwefelsäure färbten sich alle unvollständig gespaltenen Producte rothviolett, die möglichst vollständig gespaltenen dagegen nur rothbraun. Ein vollständig zuckerfreies Parigenin resp. Sarsasapogenin zu erhalten, gelingt in den seltensten Fällen. Acethylchlorid wirkt auf die Spaltungsproducte stürmisch ein.

b) Quantitative Zusammensetzung des Parigenins und Sarsasapogenins von verschiedenen Darstellungen.

Parigenin, welches **nach dem ersten Verfahren** erhalten wurde, gab bei der Analyse folgende Werthe:

Darstellung I.

0,3310 g Substanz gaben
0,8490 g CO_2 = 0,2315 g C und
0,2790 g H_2O = 0,0310 g H.

Darstellung II.

0,3147 g Substanz gaben
0,8132 g CO_2 = 0,2218 g C und
0,2705 g H_2O = 0,0300 g H.

Darstellung III.

0,1910 g Substanz gaben
0,4840 g CO_2 = 0,1320 g C und
0,1598 g H_2O = 0,0177 g H.

	I.	II.	III.	Im Mittel
C	69,85	70.40	69,11	**69,79** %
H	9,37	9.54	9,30	**9,40** %
O	20,78	20,06	21,59	**20,81** %
	100,00	100,00	100,00	100,00 %

Parigenin, nach dem zweiten Verfahren erhalten, lieferte bei der Elementaranalyse folgende Zahlen:

I.

0.2145 g Substanz gaben
0.5901 g CO_2 = 0,1612 g C und
0,1929 g H_2O = 0,0213 g H.

Die Analyse des **Parigenins,** welches **nach dem dritten Verfahren** dargestellt wurde, gab folgende Werthe:

II.

0,2020 g Substanz gaben
0.5585 g CO_2 = 0,1523 g C und
0,1982 g H_2O = 0,0220 g H.

	Berechnet für $C_{14}H_{23}O_2$	Gefunden I.	Gefunden II.	Mittel	Analysen des Parigenins von Flückiger im Mittel
C	75,48	75,62	75,40	**75,51**	**75,50** %
H	10,31	9,95	10,90	**10,42**	**10,90** %
O	14.21	14,43	13,70	**14,07**	**13,60** %
	100,00	100 00	100,00	100,00	100,00 %

Sarsasapogenin, dargestellt **nach dem ersten Verfahren.**

0,2225 g Substanz gaben
0,5796 g CO_2 = 0,1581 g C = 71.04 %.
0,1682 g H_2O = 0,0207 g H = 9,30 %.

Sarsasapogenin, dargestellt **nach dem zweiten Verfahren.**

0,3554 g Substanz gaben
0,9508 g CO_2 = 0,2593 g C = 72,96 %.
0,2800 g H_2O = 0,0311 g H = 8,75 %.

Sarsasapogenin, welches **nach dem dritten Verfahren** erhalten wurde, gab bei der Analyse folgende Zahlen:

I.	II.
0,2053 g Substanz gaben	0,1868 g Substanz gaben
0,5683 g CO_2 = 0,1550 g C und	0,5182 g CO_2 = 0,1413 g C und
0,1960 g H_2O = 0,0218 g H.	0,1756 g H_2O = 0,0195 g H.

	Berechnet für $C_{14}H_{23}O_2$	Gefunden I.	Gefunden II.	Im Mittel
C	75,48	75,50	75,64	**75,57** %
H	10.31	10.61	10,44	**10,52** %
O	14,21	13,89	13,92	**13,91** %
	100,00	100,00	100,00	100,00 %

Ich darf also wohl behaupten, dass ich die Existenz eines Spaltungsproductes von der Formel $C_{14}H_{23}O_2$ resp. $C_{28}H_{46}O_4$ bewiesen habe und zwar für zwei meiner Substanzen.

16. Untersuchung der aus den Sarsaparillglykosiden abgespaltenen Glykose.

Die Sarsaparillglykoside wurden nach Verfahren I mit 2 %iger Schwefelsäure zuvor gespalten. Nachdem die Säure durch $BaCO_3$ und das in Spuren in Lösung gegangene Baryum durch sehr verdünnte Schwefelsäure entfernt waren, wurden die abfiltrirten Flüssigkeiten, die bei Parillin farblos, bei Sarsasaponin gelb und bei Smilasaponin braun gefärbt waren, bei gelinder Wärme eingeengt und weiter im Vacuum über Schwefelsäure bei 50 ° getrocknet. Es hinterblieben hier gelbe hygroskopische Rückstände, die schwach süsslich schmeckten und die Fehling'sche, Nylander'sche, Knapp'sche und Sachse'sche Lösungen, sowie basisch-salpetersaures Wismuthoxyd mit concentrirter Sodalösung (Böttcher'sche Zuckerprobe) in der Wärme schnell reducirten. Die Zuckerlösungen, mit ausgewaschener Hefe versetzt, gingen nur sehr langsam in Gährung über. Die Phenylglykosazone stellte ich nach dem von Fischer[1]) angegebenen Verfahren dar: Die Zuckerrückstände wurden mit 1 Theil salzsaurem Phenylhydrazin, 3 Theilen essigsaurem Natron, 20 Theilen Wasser und einigen Tropfen Essigsäure 1 ½ Stunden auf dem Dampfbade erhitzt. Die dabei eingetretene reichliche Abscheidung eines Krystallbreies von feinen gelben

[1]) Chem. Ber. **17.** Jahrg. 1884, p. 579.

Nadeln wurde auf einem Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Die erhaltene Verbindung war in Wasser nicht ganz unlöslich, in siedendem Alkohol dagegen ziemlich leicht löslich, aus welchem sie auch umkrystallisirt wurde. Die Phenylhydrazinverbindungen des Parillin- und Sarsasaponinzuckers schmolzen bei 192—195° zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit. Das Rotationsvermögen beider Zucker fand ich bedeutend kleiner, als das des Traubenzuckers, weshalb ich auch den Zuckergehalt bei den Spaltungen auf polarimetrischem Wege nicht bestimmt habe. Die Molisch'schen Reactionen mit α-Naphthol[2]) oder Thymol[3]) und concentrirter Schwefelsäure, wobei Traubenzucker beim Erwärmen eine blauviolette resp. rubinrothe Färbung giebt, fielen mit meinen Sarsaparillglykosen positiv aus. Flückiger fand den Parillinzucker wenigstens zum Theil krystallisationsfähig. Neben Traubenzucker vermuthete Kruskal Galactose, die ein schwächeres Rotationsvermögen hat als Traubenzucker, und deren Phenylgalactosazon einen niedrigeren Schmelzpunkt besitzt als Phenylglucosazon. So lange aber nicht eine grössere Menge dieses Zuckers zu Gebote steht, wird es kaum möglich sein, diese Frage zu entscheiden.

17. Oxydation des Parillins und des Sarsasaponins mittelst Salpetersäure.

Behufs Bildung der Oxydationsproducte wurden meine Glykoside in starke Salpetersäure von 1,4 spec. Gew. eingetragen und die Lösung, nachdem die Einwirkung der Säure, welche unter heftiger Reduction derselben sich vollzogen hatte, vorüber war, zur Trockne eingedampft. Der rothbraune Rückstand löste sich in heissem Wasser nur zum Theil, unter Zurücklassung eines tief dunkelbraunen, harzigen Körpers, wobei zugleich ein Geruch nach Moschus für kurze Zeit sich wahrnehmen liess. Die beim Erkalten trübe gewordene wässerige Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, der Aether von der wässerigen Flüssigkeit getrennt und verdampft, wobei ein gelber Rückstand hinterblieb, der intensiv bitter schmeckte und in wässeriger Lösung einen weissen wollenen Faden dauernd gelb färbte. Die für die Pikrinsäure charakteristische Rothfärbung mit Cyankalium erhielt ich nicht. Auf Benzoësäure wurde die verdunstete Aetherausschüttelung, die unter dem Mikroskope neben gefärbten Substanzen weisse, dünne Blättchen von verschiedener Form und Grösse bildete, in der Weise geprüft, dass ein in heissem Wasser gelöster und neutralisirter Theil des Rückstandes mit einigen Tropfen einer, vorher mit sehr verdünntem Ammon neutralisirten, dunkelrothbraunen aber klaren Eisenchloridlösung versetzt wurde, wobei nach eingetretener Trübung ein spärlicher, voluminöser, fleischfarbener Niederschlag entstand, der von Salzsäure gelöst wurde, die Flüssigkeit aber etwas trübe blieb. Eine, mit Ammon neutralisirte, weitere wässerige Probe der verdampften Aetherausschüttelung gab mit Chlorcalcium einen reichlichen Niederschlag, der in Essigsäure als ganz unlöslich sich erwies.

Auf Grund dieser Reactionen glaube ich ausser Pikrinsäure und Benzoësäure noch Oxalsäure unter den Oxydationsproducten meiner Sarsaparillglykoside mit Salpetersäure nachgewiesen zu haben. Die Oxalsäure scheint bei diesem Process vorwiegend gebildet zu werden.

---

[1]) Chem. Ber., 19. Jahrg., 1886, Referate, p. 746.
[2]) Ebendaselbst.

Tabelle der quantitativen Bestimmung der Feuchtigkeit, Asche und sämmtlicher Saponinkörper in den Sarsaparillen.

Bezeichnung der Sorte	Gewicht des Wurzelpulvers		Wassergehalt des Wurzelpulvers		Aschengehalt des Wurzelpulvers		Gewicht des lufttrockenen Wurzelpulvers zur Bestimmung der Saponinkörper	Saponinbaryt, bei 110° getrocknet	Asche des Saponinbaryts	Sämmtlicher Saponingehalt	
	lufttrocken	bei 110° getrocknet	absolut	in Procenten	absolut	in Procenten				absolut	in Procenten
1. Honduras Nr. I, von Gehe bezogen . .	1,1275	0,9995	0,1280	11,35	0,0969	8,60	5,0	0,1715	0,1070	0,0645	**1,29**
2. Honduras Nr. II, aus London bezogen .	1,1345	1,0200	0,1145	10,09	0,0500	4,41	5,0	0,2775	0,2185	0,0590	**1,18**
3. Jamaica	0,9790	0,8840	0,0950	9,70	0,0475	4,85	5,0 5,0	0,4370 0,1950	0,3995 0,1480	0,0375 0,0470	**0,75** **0,94**
4. Lima	1,3590	1,2280	0,1310	9,64	0,0520	3,83	5,0	0,2370	0,1625	0,0735	**1,47**
5. Guajaquil	1,1680	1,0455	0,1225	10,50	0,0395	3,38	5,0	0,3705	0,3070	0,0635	**1,27**
6. Mexiko	1,0200	0,9140	0,1060	9,62	0,0855	7,76	5,0	0,9075	0,7615	0,1460	**2,92**
7. Veracruz, von Gehe bezogen	1,0130	0,9160	0,0970	9,58	0,1205	11,89	5,0	0,4330	0,3130	0,1200	**2,40**
8. Hemidesmus indicus	1,1870	1,0620	0,1250	10,53	0,0465	3,92	—	—	—	—	—

18. Quantitative Bestimmung der Feuchtigkeit, Asche und sämmtlicher in der Sarsaparille enthaltenen Saponinkörper.

1. Feuchtigkeitsbestimmung. Das gröbliche lufttrockene Wurzelpulver wurde bei 110° so lange getrocknet, bis auf einander folgende Wägungen übereinstimmten.

2. Aschenbestimmung. Das Sarsaparillpulver, welches zur Feuchtigkeitsbestimmung gedient hat, wurde in einem gewogenen Platintiegel eingeäschert und bis zum constanten Gewicht geglüht.

3. Bestimmung sämmtlicher Sarsaparillglykoside (Parillin, Sarsasaponin und anderer). Das Smilacin (Flückiger's Parillin) wurde von Marquis und später von Otten in den Sarsaparillen qualitativ bestimmt, von Letzterem unter Berücksichtigung einer Mittheilung Flückiger's, dass Marquis' Smilacinbestimmungen durch einen Gehalt an Harz (ein dem Sapogenin vielleicht identischer Körper) zu hoch ausgefallen sind. Da aber auch Otten's Zahlen, wie Otten selbst angiebt, auf ein Gemenge von Smilacin und Harz zu beziehen sind, und zur Zeit keine bessere Methode der Bestimmung des Smilacins (Parillins) vorliegt, so habe ich von der quantitativen Bestimmung dieser Substanz als solche Abstand nehmen müssen, indem ich alle Sarsaparillglykoside zusammen bestimmte. Otten bediente sich zur quantitativen Bestimmung des Sarsaparillsaponins der Barytmethode von Christophsohn und bezieht die erhaltenen Werthe auf sein Saponin. Das ist aber, glaube ich, nicht ganz genau, wenn man von der Ueberlegung sich leiten lässt, dass auch das Parillin durch Barytwasser gefällt und nach der Christophsohn'schen Methode mit bestimmt wird.

Die Ausführung der Bestimmung nach Christophsohn geschah in folgender Weise: Eine gewogene Menge der gröblich gepulverten Sarsaparillwurzeln wurden 3mal mit destillirtem Wasser ausgekocht; die vereinigten wässerigen Decocte wurden, da sie sehr langsam filtrirten, auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum gebracht, mit viel absolutem Alkohol in der Hitze versetzt, um Schleim und Stärke abzuscheiden, und filtrirt. Dieser Niederschlag wurde abfiltrirt und mit siedendem Alkohol ausgewaschen. Das Filtrat, durch Destillation von Alkohol befreit, wurde auf ein kleines Volumen eingeengt, mit gesättigtem Barytwasser versetzt, gut umgerührt, der ausgeschiedene, stark flockige Niederschlag auf einem bei 110° getrockneten und gewogenen Filter[1]) gesammelt und so lange mit gesättigtem Barytwasser ausgewaschen, bis letzteres farblos durch's Filter ging. Hierauf wurde er zunächst bei 60—80, dann bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die letzte Wägung ergab nach Abzug des Filtergewichtes die Parillinsarsasaponinbarytmenge. Die trockene Barytfällung wurde sodann nebst dem Filter in einen tarirten Porzellantiegel gebracht und so lange geglüht, bis die Asche fast weiss war. Sie bestand aus Baryumcarbonat und wurde nach dem Erkalten und Ermitteln des Gewichtes von dem des Parillinsarsasaponinbarytes in Abzug gebracht.

Die Differenz ergab die Menge der Sarsaparillglykoside.

Die Ergebnisse sind in umstehender Tabelle (S. 45) niedergelegt.

E. Pharmakologisches.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, nach allen Richtungen hin die Wirkung meiner beiden Sarsaparillengifte genau zu erforschen. Immerhin aber dürften doch einige Angaben über die Intensität und die Art der Wirkung dieser Substanzen den Leser vorliegender Arbeit

---

[1]) Die Filter waren immer gleich gross.

interessiren. Ich will daher wenigstens die Hauptpunkte, wie die Wirkung auf das Blut, auf das isolirte Herz und auf das Allgemeinbefinden etc., besprechen und jedesmal einen kurzen Vergleich mit den anderen Saponinsubstanzen anschliessen.

Wir werden sehen, dass schon diese wenigen Versuche völlig hinreichen, um unsere Mittel im pharmakologischen Systeme an der richtigen Stelle einzureihen.

I. Versuche an Fröschen.

1. Versuche mit Einspritzung der Sarsaparillglykoside in den Rückenlymphsack.

Versuch I. Einem Frosch von 75 g Körpergewicht wurde am I. XI. 10 h. 30 m. 0.1 g Parillin und einem anderen von 55 g Gewicht 0,1 g Sarsasaponin in den Rückenlymphsack gespritzt. Bei beiden Fröschen traten schon nach ½ Stunde deutliche Vergiftungserscheinungen auf: Bewegungslosigkeit und selbst auf stärkere Reize hin nur träge Bewegungen; beide vertragen die Rückenlage.

12 h. Völlige Lähmung. 1 h. Bei elektrischer Reizung der Haut über dem Rückenmark macht der Parillinfrosch kräftige Zuckungen; der Sarsasaponinfrosch reagirt nicht mehr. Bei beiden schlägt aber das Herz. 4 h. Rückenmark bei beiden bei Reizung von aussen (d. h. durch Haut und Knochen) unerregbar; die Muskeln der hinteren Extremitäten bei directer elektrischer Reizung noch erregbar, sowie auch bei directer vom Nervus ischiadicus aus. 5 h. Tod der Thiere.

Sectionsbefund. Das Herz bei beiden schlaff. Soweit die injicirte Lösung beim Sarsasaponinfrosch mit den Muskeln des Rückens und der Bauchdecken seitlich in Berührung gekommen ist, sind diese abgestorben und unerregbar; dies betrifft namentlich die Muskulatur des Rückens, der Bauchdecken und der Oberschenkel. Beim Parillinfrosch betrifft es nur die Muskulatur der Oberschenkel und des Bauches.

Versuch 2. Am 2. XI. 4 h. bekommt ein Frosch von 60 g 0,05 g Parillin, ein anderer Frosch von 72 g 0,05 g Sarsasaponin in den Rückenlymphsack injicirt.

5 h. Beide werden träge und reagiren auf Reize schwächer.

5 h. 30 m. Beide vertragen die Rückenlage; elektrische Reize verursachen aber Zuckungen. Bei beiden der Rachen aufgesperrt. Unter dem Unterkiefer hat sich eine ungewöhnliche sackartige Erweiterung gebildet (beginnendes subcutanes Oedem). 6 h. Die Schwäche nimmt bei beiden Thieren immer zu. Auf elektrische Reize der Unterschenkel Streckbewegungen. Der Sarsasaponinfrosch stirbt um 7 h., der Parillinfrosch um 7 h. 30 m. Der Sectionsbefund weist nichts Besonderes auf.

Versuch 3. Am 3. XI. 10 h. wird einem Frosch von 80 g 0,01 g Parillin, dem andern von 70 g 0,01 g Sarsasaponin in den Lymphsack eingespritzt. Der Sarsasaponinfrosch starb unter denselben Erscheinungen wie die obigen Frösche nach 4mal 24 Stunden, während der Parillinfrosch am Leben blieb.

Sectionsbefund. Die Muskeln des Bauches, Rückens und der Oberschenkel beim Parillinfrosch lassen sich selbst bei den stärksten Strömen nicht zur Contraction bringen, wohl aber die der Unterschenkel. Herz weisslich verfärbt und zusammengezogen. Unter der Haut der Ober- und Unterschenkel, sowie auf dem Rücken Ansammlungen röthlicher Flüssigkeit in geringer Menge.

Versuch 4. Am 7. XI. 4 h. bekommt ein Frosch von 70 g 0,008 g Parillin, der andere von 65 g ebenso viel Sarsasaponin in den Rücken eingespritzt. Am 8. und 9. beide ganz munter. Am 10. früh liess sich der Sarsasaponinfrosch auf den Rücken legen; am Abend desselben Tages fast todt. Am 11. Morgens reagirte er selbst auf elektrische Reize nicht mehr. Section nicht vorgenommen. Der andere blieb normal.

Versuch 5. Am 12. XI. 6 h. bekommt der am Leben gebliebene Parillinfrosch vom 4. Versuch 0,05 g Sarsasaponin in den Rückenlymphsack eingespritzt.

Am 13. lässt sich der Frosch auf den Rücken legen; Rückenhaut gefühllos. Der Frosch wird ödematös. Beim Drücken des Bauches, um Harn zu entleeren, kommen Harn und einige Tropfen blutiger Flüssigkeit heraus. Die Haut war an einigen Stellen abgestossen. Tod am 15. früh, also 3 ½ Tage nach der zweiten Injection. Am 16. XI. Abends zeigen die Muskeln, wenn man sie elektrisch reizt, einen nach Entfernung des Stromes längere Zeit stehenbleibenden Wulst (ideomusculäre Contraction), wie sie von Prof. Kobert auch bei Quillajasäure beobachtet wurde.

Versuch 6. Ein Frosch von 72 g bekommt 0,005 g Sarsasaponin in den Lymphsack eingespritzt. 5 Tage hindurch wurde das Thier beobachtet, es traten aber keine Krankheitserscheinungen auf.

Diese Versuche zeigen, dass unsere beiden Glykoside, namentlich aber das Sarsasaponin, bei Fröschen vom Rückenlymphsack aus entschieden zur Wirkung kommen und die Thiere tödten. Die Wirkung ist aber zunächst eine locale, indem die unter dem Lymphsack gelegenen Muskeln des Rückens und der Seitentheile des Körpers absterben. Von diesen abgestorbenen Theilen aus dringt dann offenbar das Gift weiter und führt schliesslich zum Absterben des Centralnervensystems und auch des Herzens, welches geschrumpft und verfärbt aussieht.

2. Versuche an Fröschen mit Einspritzung von Sarsasaponin in den Unterschenkel.

Versuch 7. Einem Frosch werden in den Unterschenkel (nahe der Insertion der unteren Gastrocnemiussehne) subcutan mehrere Tropfen einer concentrirten wässerigen Sarsasaponinlösung injicirt. Schon nach einigen Minuten trat eine auffällige Schwäche dieses Gliedes ein: es wurde ganz schlaff, vollständig unbeweglich und unempfindlich; denn auf Kneifen und Drücken des Schenkels traten nicht einmal Zuckungen ein. Das Bein konnte vom Frosch nicht mehr angezogen werden und wurde von demselben wie ein todter Körper nachgeschleppt, während das Thier im Uebrigen noch Stunden lang scheinbar normal blieb.

Versuch 8. Ein Frosch bekam, nachdem er ½ Stunde vorher schwach curarisirt worden war, subcutan am Unterschenkel einige Tropfen concentrirter wässeriger Sarsasaponinlösung. Die Unempfindlichkeit und Unbeweglichkeit des Gliedes stellte sich beim Schwinden der Curarewirkung gleich heraus; denn man sah, dass der Frosch, wenn er auch durch Curare in seinen Bewegungen noch bedeutend behindert war, das vergiftete Bein beim Kriechen nicht benutzte, sondern dasselbe schlaff nachschleppte und auf Kneifen desselben keinen Schmerz äusserte.

Diese Versuche zeigen, dass bei zuvor curarisirten und daher nur langsam und schlecht resorbirenden, ganz ebenso wie bei nicht curarisirten Fröschen recht bald Paralyse einzelner Muskelgruppen, sowie völlige Aufhebung der Empfindung nach subcutaner Injection von Sarsasaponin an dem zur Injection benutzten Gliede sich geltend macht. Secirt man dann einen solchen Frosch, so sehen die betreffenden Muskeln getrübt und weisslich verfärbt aus und reagiren auf elektrische Reize nicht mehr; sie sind eben völlig abgestorben. Aus alledem geht mit Sicherheit hervor, dass das concentrirte Sarsasaponin, wie so viele Saponinsubstanzen, auf lebendes Protoplasma bei directem Contact direct abtödtend wirkt.

3. Ueber die Wirkung des Sarsasaponins auf die isolirte Musculatur.

Versuch 9. Es wurden die beiden Musculi gastrocnemii eines Frosches mit möglichster Schonung präparirt und der eine in einer 0,5%igen Lösung von Sarsasaponin in physiologischer Kochsalzlösung, der andere zur Controlle in einer 0,75%igen Kochsalzlösung untergetaucht.

Gleich nach dem Eintauchen in die Sarsasaponinkochsalzlösung verkürzt sich der Muskel, wird blass, steif und verliert nach 10 Minuten fast, nach 15 Minuten vollständig seine Erregbarkeit selbst gegen die stärksten faradischen Ströme. Der Controllmuskel bleibt dagegen viele Stunden lang erregbar.

Versuch 10. Auf dieselbe Weise wird mit den Muskeln des Unterschenkels, d. h. mit den Musculi gastrocnemii, ohne sie von den Musculi tibial. antici und tibial. postici zu trennen, verfahren.

Gleich nach dem Eintauchen in eine 0,25%ige Sarsasaponinkochsalzlösung verkürzen sich die Muskeln, werden blass und hart und nach 20 Minuten zucken sie auf elektrische Reize nicht mehr, nach 30 Minuten verlieren sie selbst für die stärksten faradischen Ströme die Erregbarkeit. Die Controllmuskeln sind noch nach einigen Stunden erregbar.

Aus diesen zwei Versuchen ersieht man, dass unmittelbare, d. h. nicht den Nerven, sondern die Muskelsubstanz betreffende Faradisirung der mit Sarsasaponin vergifteten Muskeln sehr bald erst eine Abnahme, und bald darauf ein in den Rigor mortis übergehendes Erlöschen der elektrischen Reizbarkeit derselben erkennen lässt. Dies lässt sich nicht anders deuten, als dass unsere Gifte local die Erregbarkeit der Musculatur (allerdings wohl inclusive der motorischen Nerven) vernichten. Was aber hier von aussen geschieht, das geschieht beim Circuliren des Giftes im Lymph- und Blutstrom von innen her.

So erklärt es sich, dass beim Einspritzen des Giftes in einen Schenkel oder selbst in den dorsalen Lymphsack ebenfalls Lähmung der Musculatur zu Stande kommt. Gerade diese Wirkung charakterisirt alle Glieder der Saponingruppe, zu der danach also auch unsere in Rede stehenden zwei Gifte zu zählen sind.

4. Wirkung des Sarsasaponins auf die motorischen Nerven.

Um die nachstehenden zwei Versuche zu verstehen, muss vorbemerkt werden, dass Guanidinsalze, wie längst bekannt ist, und wie mein Commilitone A. Jordan[1]) soeben von Neuem durch eingehende Versuche festgestellt hat, die peripheren Enden der motorischen Nerven in einen Reizzustand versetzen, so dass der zugehörige Muskel lebhaft zu zucken anfängt. Lege ich Nerv und Muskel in irgend ein zu untersuchendes Gift, so ist zwar elektrisch leicht festzustellen, ob der Nerv an Erregbarkeit abgenommen hat; aber sehr schwer ist festzustellen, ob die Erregbarkeit so weit gesunken ist, dass sie sich durch Reizmittel nicht wieder heben lässt. Guanidinzusatz entscheidet dies sofort: falls der Muskel zu zucken anfängt, ist der Nerv noch durch Reizmittel in seiner Erregbarkeit zu steigern; falls der Muskel ruhig

[1]) Ueber die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins. Diese Instituts-arbeiten, Bändchen **11—12**, S. 254.

bleibt, auf directen elektrischen Reiz aber wohl noch zuckt, ist der Nerv nicht mehr erregbar.

Versuch 11. Ein Frosch wird getödtet. Die ganzen Unterschenkel werden von der Haut befreit, im Kniegelenk abgeschnitten und der eine in ein Schälchen mit 0,75%iger Kochsalzlösung, der andere in eine 0,5%ige Sarsasaponinkochsalzlösung (das ClNa 0,75%ig) gelegt. ½ Stunde nach dem Eintauchen in der Giftlösung rufen schwache faradische Ströme, durch den Nerv geleitet, nur noch schwache Zuckungen in dem Muskel hervor. 1 Stunde nach dem Eintauchen rufen nur noch starke Ströme schwache Zuckungen in dem Muskel hervor, während die Musculatur an sich noch erregbar ist.

Jetzt wird zu jedem Schälchen 15 Tropfen einer Guanidinlösung (20 mg auf 1 ccm Wasser) zugesetzt. Der Controllschenkel fängt an zu zucken und lebhafte Bewegungen auszuführen. Das vergiftete Bein dagegen bleibt bewegungslos, während elektrische Reize den Muskel wohl noch zum Zucken veranlassen.

Versuch 12. Anordnung des Versuches wie beim vorigen. Ein Unterschenkel wird in eine 0,25%ige Sarsasaponinkochsalzlösung (das ClNa 0,75%ig) gelegt. Allmähliges Sinken der Erregbarkeit des Nerven und Muskels. 4 Stunden nach dem Eintauchen erlischt dieselbe fast vollkommen, während der Controllmuskel noch gut erregbar geblieben ist. Ein Zusatz von Guanidinlösung regt den in der Kochsalzlösung liegenden Schenkel zum Zucken an. Der in der Giftlösung sich befindende bleibt dagegen unbewegt, während der Muskel an sich noch nicht alle Erregbarkeit verloren hat.

Die motorischen Nerven werden also durch das Sarsasaponin früher als die Muskeln abgetödtet.

Versuch 13. Der Nervus ischiadicus eines Frosches wird mit möglichster Schonung und in möglichst grosser Ausdehnung als langer Faden so herausgeschnitten, dass er mit dem Unterschenkel in Zusammenhang bleibt. Dann wird der Unterschenkel in ein Schälchen mit Kochsalzlösung, der Nerv in ein anderes mit 0,5%iger Sarsasaponinkochsalzlösung gelegt. Gleich nach dem Eintauchen in die Giftlösung fängt der Unterschenkel an, Zuckungen auszuführen, die mehrere Stunden anhalten. Gegen starke faradische Ströme wird der Nerv am folgenden Tage unempfindlich, während der Nervus ischiadicus der anderen Seite, welcher zur Controlle mit dem Unterschenkel in Kochsalzlösung liegt, keine spontanen Zuckungen hervorrief und auch am anderen Tage gut erregbar geblieben war.

5. Wirkung auf das isolirte Herz.

Die Wirkung des Parillins und des Sarsasaponins aufs Herz wurde am Frosch näher untersucht und zwar auf eine zweifache Weise: am Williams'schen Apparat mit dem ausgeschnittenen Froschherz und an Fröschen, an denen durch einen Fensterschnitt das Herz blossgelegt war.

a) Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Die Froschherzen wurden in der von Williams[1]) angegebenen Weise präparirt und in den von Maki[2]) modificirten Williams'schen Apparat eingebunden. Die Membranklappen waren durch die Glaskugelventile von M. Perles[3]) ersetzt.

[1]) Francis Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. **13**, 1881, p. 1.

[2]) Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Kamphers, Coffeïns und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Diss. Strassburg 1884.

[3]) Max Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. **26**, 1889, p. 95.

Als Durchströmungsflüssigkeit diente bei Versuch 14, 15, 16 und 17 ein Gemisch aus 1 Theil defibrinirten Blutes und 1½ Theilen 0,75 %iger Kochsalzlösung, bei Versuch 18 reines Pferdeserum.

Mit diesen Flüssigkeiten durchströmte ich das Froschherz zunächst so lange, bis die Pulsfrequenz und das Pulsvolumen constant geworden waren. Dann wurden Parillin und Sarsasaponin, gelöst in physiologischer 0,75 %iger Kochsalzlösung, zur Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, welche stets 50 ccm betrug.

In den nachstehenden Tabellen bedeuten T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

Versuch 14. Parillin.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. — m.	45	6,0	Normales Blutgemisch.
1 m.	45	6,0	
2 m.	45	6,0	
4 m.	45	6,0	
5 m.	—	—	Zusatz von 5 mg Parillin auf 50,0 ccm
6 m.	40	6.5	Blutmischung, also Conc. 1 : 10 000.
8 m.	39	6,5	
11 m.	39	6.5	Keine Veränderung wahrnehmbar.
15 m.	39	6.5	
18 m.	39	6,5	
20 m.	—	—	Zusatz von noch 5 mg Parillin auf 50 ccm
22 m.	41	7,0	Blutmischung; Conc. jetzt 1 : 5000.
24 m.	42	6,8	
28 m.	44	6,5	Schlagfolge regelmässig.
33 m.	46	6,0	
38 m.	47	6,0	
40 m.	47	5,5	
41 m.	—	—	Zusatz von noch 5 mg Parillin auf 50 ccm
43 m.	46	5,0	Blutmischung; Conc. jetzt 1 : 3333.
45 m.	44	4,3	Herzstillstand auf einige Secunden.
47 m.	18	2,5	
48 m.	16	2,3	Herzschlag wird unregelmässig und flach.
50 m.	17	2,3	
55 m.	29	2.5	Herzcontraction beschleunigt, aber sehr
58 m.	16	1,8	schwach.
6 h. 2 m.	16	1,5	
18 m.	27	2,0	
20 m.	25	2,5	
23 m.	20	1,7	
26 m.	28	2,0	
29 m.	15	1,2	
32 m.	10	1,0	
35 m.	8	0,8	
37 m.	9	0,6	
40 m.	6	0,4	
45 m.	—	—	Ventrikel bleibt stehen, dann contrahirt
48 m.	10	0,5	er sich wieder, aber sehr langsam und
50 m.	8	0,3	sehr unregelmässig.
55 m.	8	0,3	
7 h. 45 m.	—	—	Stillstand des Herzens.

Das Herz wird nach Entfernung des Giftblutes mit einer frischen Lösung von Blutkochsalzmischung durchspült; es belebt sich wieder etwas, erlahmt aber bald von Neuem.

Dieser Versuch zeigt, dass das Herz bei einer Concentration des Giftes 1 : 5000 nicht nur weiter schlägt, sondern eher in seiner Leistungsfähigkeit eine Steigerung als eine Verminderung erleidet. Bei einer Concentration von 1 : 3333 dagegen wird es leistungsunfähig und stirbt schliesslich ganz ab. Selbst Auswaschen vermag es dann nicht wieder zu normaler Arbeit anzuregen, wohl aber es wenigstens für kurze Zeit wieder zum Schlagen zu bringen.

Versuch 15. Sarsasaponin Nr. 1. Dieselbe Versuchsordnung.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 43 m.	48	5,5	Normales Blutgemisch.
45 m.	48	5,5	
48 m.	48	5,5	
50 m.	48	5,5	
53 m.	—	—	5 mg Gift auf 50 ccm Blutmischung;
54 m.	47	5,0	Concentration 1 : 10000.
56 m.	47	4,5	
58 m.	48	5,0	Herz bleibt ganz normal.
12 h. 2 m.	47	5,5	
8 m.	47	5,0	
11 m.	48	5,5	
12 m.	48	5,7	
13 m.	—	—	Noch 5 mg Gift auf 50 ccm Blutmischung.
15 m.	47	5,2	Concentration 1 : 5000.
16 m.	50	5,5	
18 m.	50	5,0	Herz bleibt scheinbar ganz normal.
20 m.	49	6,0	
22 m.	49	6,5	
28 m.	49	5,5	
29 m.	—	—	Noch Zusatz von 5 mg Gift auf 50 ccm Blutmischung. Concentration 1 : 3333.
30 m.	48	1,8	Herzschläge werden plötzlich schwach.
34 m.	45	0,5	
35 m.	44	0,5	Die Schwäche der Herzschläge nimmt zu.
37 m.	41	0,5	
42 m.	41	0,5	Das Herz fängt an zu bluten.
52 m.	38	0,4	
54 m.	37	0,4	Das Herz bleibt fast stehen in Systole.
1 h. 8 m.	34	0,4	Das fast stillstehende Herz blutet stark.
15 m.	34	0,4	
20 m.	34	0,3	
2 h. 5 m.	30	0,3	
45 m.	29	0,3	Das Bluten dauert an.
55 m.	27	0,2	
3 h. — m.	26	0,1	
5 m.	25	0,1	
15 m.	—	—	Herz steht still. Auf Reize schlägt es
27 m.	12	—	wieder, aber sehr langsam und unregelmässig. Es wird jetzt mit unvergifteter Blutmischung durchströmt; dabei erholt es sich wieder.

Dieser Versuch zeigt, dass das Herz des Frosches bei einer Concentration des Sarsasaponins von 1 : 5000 unverändert weiter schlägt; bei stärkerer Concentration nimmt zuerst das Pulsvolumen und

viel später auch die Pulsfrequenz ab. Die Abnahme des Pulsvolumens lange vor der des Pulses kann man nur so deuten, dass die Herzmusculatur und nicht etwa die motorischen Herzganglien (falls solche überhaupt existiren) den Angriffspunkt für das Gift bilden. So kommt es auch, dass zu der Zeit, wo die Leistungsfähigkeit bereits auf Null gesunken ist, noch immer Pulse vorhanden sind. Aber auch nachdem selbst die Pulsationen so gut wie ganz aufgehört haben, lässt sich durch Auswaschen das Herz wieder einigermassen beleben, zum Zeichen, dass das Abtödten kein definitives war.

Versuch 16. Sarsasaponin Nr. 2.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 4 m.	42	6,5	Normales Blutgemisch.
6 m.	42	6,4	
10 m.	42	6,5	
12 m.	42	6,4	
14 m.	—	—	4,5 mg Sarsasaponin auf 50 ccm Blut-
17 m.	41	6,0	mischung. Concentration 1 : 11111.
21 m.	41	6,0	
23 m.	39	5,5	Herz arbeitet regelmässig und kräftig.
27 m.	39	5,4	
30 m.	39	5,5	
32 m.	—	—	Noch 4,5 mg Sarsasaponin auf 50 ccm
34 m.	39	5,0	Blutmischung. Concentration 1 : 5555.
37 m.	38	5,0	
38 m.	37	5,0	Herz arbeitet noch normal.
40 m.	37	5,0	
42 m.	37	5,0	
43 m.	—	—	Noch 8 mg Sarsasaponin auf 50 ccm
45 m.	37	5,0	Blutmischung.
47 m.	36	4,8	Herzschläge unregelmässig.
48 m.	35	4,3	
50 m.	34	3,0	Contractionen sehr schwach.
52 m.	33	2,7	
56 m.	32	2,3	
58 m.	31	2,2	
6 h. 2 m.	29	2,0	
6 m.	27	1,7	
8 m.	26	1,6	
10 m.	25	1,5	
12 m.	25	1,5	
15 m.	24	1,4	Unvollkommene Contractionen.
22 m.	24	1,3	
25 m.	23	1,0	
30 m.	16	1.0	Das Herz bleibt zeitweise in halber
32 m.	10	1.0	Systole stehen.
33 m.	5	0,5	
38 m.	4	—	
40 m.	—	—	Stillstand des Herzens. Das Herz wird mit normaler Blutmischung durchströmt. Es tritt keine Erholung ein.

Auch in diesem Versuche arbeitete das Herz bei einer Concentration des Giftes von 1 : 5555 noch so gut wie normal weiter; wurde

diese aber erheblich überschritten, so sank die Leistungsfähigkeit rasch und zwar kommt Q. eher als P. bei Null an. Auswaschen half bei dieser starken Vergiftung nicht.

Versuch 17. Smilasaponin von E. Merck Nr. 1.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
1 h. — m.	56	4,5	Normales Blutgemisch.
2 m.	58	4,3	
5 m.	56	4,4	
7 m.	55	4,0	
9 m.	—	—	Zusatz von 8 mg Smilasaponin auf 50 ccm
10 m.	55	4,5	Blutmischung. Concentration 1 : 6250.
13 m.	55	3,7	
18 m.	47	4,2	
21 m.	56	3,5	
26 m.	52	3,4	Die Herzschläge werden schwächer.
29 m.	52	3,2	
31 m.	51	3,0	
35 m.	51	3,1	
36 m.	—	—	Zusatz von noch 8 mg Smilasaponin auf
38 m.	43	3,5	50 ccm Blutmischung. Concentration
39 m.	46	3,2	1 : 3120.
43 m.	51	3,5	
44 m.	52	3,4	
47 m.	55	3,5	Herzschläge sehr schwach.
50 m.	54	2,8	
51 m.	51	3,7	
57 m.	45	3,5	
2 h. — m.	49	2,8	Die Herzschläge sind so schwach ge-
2 m.	48	3,5	worden, dass man sie nicht mehr zählen
4 m.	37	4,0	kann, weil beinahe Stillstand des Her-
5 m.	30	3,0	zens eingetreten ist. Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 18. Smilasaponin von E. Merck Nr. 2.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 11 m.	29	6,2	
17 m.	31	6,0	55 ccm Pferdeserum.
20 m.	31	6,5	
30 m.	30	6,5	
46 m.	31	6,5	
47 m.	—	—	Zusatz von 8 mg Smilasaponin auf 55 ccm
50 m.	29	6,0	Pferdeserum. Concentration 1 : 7000.
52 m.	30	5,8	
58 m.	27	5,5	
5 h. — m.	27	5,0	
2 m.	27	4,0	
5 m.	33	6,0	
6 m.	33	5,6	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 10 m.	33	5,6	Zusatz von noch 8 mg Smilasaponin auf
11 m.	34	5.6	55 ccm Pferdeserum. Conc. 1 : 3440.
14 m.	34	5.5	
30 m.	32	4,2	Pulsschläge werden schwach.
6 h. 12 m.	18	2.0	
16 m.	17	1,5	Das Herz blutet stark.
17 m.	20	0,5	
7 h. 20 m.	20	2,4	Es wird mit Blutserumkochsalzmischung
23 m.	20	3.0	durchgespült, der etwas Blut zuge-
27 m.	20	1,5	setzt ist. Das Bluten lässt nach; ordent-
29 m.	21	2,0	liches Schlagen erfolgt aber nicht.
35 m.	20	1,6	
40 m.	18	1,5	Der Versuch wird abgebrochen.

Der Versuch zeigt, dass bei einer Concentration von 1 : 7000 das Smilasaponin das Herz nicht lähmt, bei 1 : 3440 aber die Herzthätigkeit sehr herabsetzt, so dass viel weniger Flüssigkeit durchgepumpt wird und die Pulsfrequenz sinkt. Zusatz von etwas Blut macht zwar die entstandene Durchlässigkeit des Herzens wieder geringer, ändert aber sonst nichts. Wurde bei solchen Versuchen jetzt noch 8 mg Gift zugesetzt, so trat vollständiger Herzstillstand ein.

Nach den Versuchen am Muskel und am Nerven hätten unsere Sarsaparillglykoside vielleicht auch zur Gruppe des Digitalins gehören können, welche Gruppe, wie die Saponingruppe, Muskel und Nerven abtödtet. Nach den Versuchen am Williams und den weiter unten folgenden am freigelegten Herzen jedoch können unsere Sarsaparillglykoside nicht zu der Digitalingruppe gerechnet werden; denn die für diese Gruppe charakteristische Vergrösserung des Pulsvolumens und die ebenfalls charakteristische Herzperistaltik und der endliche Stillstand in ausgesprochenster Systole fehlten vollständig.

Vergleichen wir die Wirkung unserer beiden Sarsaparillgifte auf das isolirte Herz mit der aller übrigen bis jetzt in dieser Richtung untersuchten Saponinsubstanzen, so ergiebt sich zunächst, dass auch bei Senegin, levantischem Sapotoxin und Agrostemmasapotoxin der lähmenden Wirkung eine reizende vorausgehen kann, wie eine solche bei unserem ersten Versuch mit Sarsasaponin angedeutet ist. Dass im Lähmungsstadium Q. viel eher als P. auf Null ankommt, steht auch nicht vereinzelt da; so wurde es z. B. sehr schön beim Agrostemmasapotoxin beobachtet. Auch die Wiederbelebung des Herzens durch Auswaschen gelang in einzelnen glücklichen Versuchen bei fast allen Saponinsubstanzen. Alles dies berechtigt uns zu dem Schluss, dass die Sarsaparillgifte wie alle Saponinsubstanzen Herzmuskelgifte sind, bei denen der Lähmung eine Reizung der Muskelsubstanz vorausgehen kann. Hinsichtlich der Intensität der Giftwirkung auf den Herzmuskel stehen unsere zwei Gifte, wie nachfolgende Tabelle zeigt, ziemlich weit unten.

Tabelle über die Einwirkung der Saponinsubstanzen auf das Froschherz am Williams'schen Apparate, welcher mit 50 ccm Blutmischung gefüllt ist.

Nr.	Substanz	Autor	Ort	Gift in mg	Erfolg
1	Cyclamin	Tufanow	Diese Arb. **1**, p. 135	2,5	Langsames Absterben.
2	Quillajasapotoxin . .	Pachorukow	Diese Arb. **1**, p. 24 u. 46.	6	Rasches Abst.
3	Agrostemmasapotoxin	Kruskal	Diese Arb. **6**, p. 126	10	Langsames Abst.
4	Levant. Sapotoxin . .	Kruskal	Diese Arb. **6**, p. 68	10	Rasches Abst.
5	Quillajasaures Natron	Kobert	Mündliche Mittheilung	10	Langsames Abst.
6	Quillajasaures Natron	Pachorukow	Diese Arb. **1**, p. 51	12	Langsames Abst.
7	Senegin	Atlas	Diese Arb. **1**, p. 79	12	Langsames Abst.
8	Sarsasaponin	Schulz	s. Vers. 15 u. 16	15	Langsames Abst.
9	Smilasaponin . . .	Schulz	s. Vers. 17 u. 18	16	Ziemlich rasches Absterben.
10	Sapindus-Sapotoxin .	Kruskal	Diese Arb. **6**, p. 70	60	Langsames Abst.
11	Chamälirin	Kruskal	Diese Arb. **6**, p. 73	100	Langsames Abst.
12	Solanin	Perles	Arch. f. exp. Path. Bd. **26**, p. 95	500	Sehr langsames Absterben.

Nach diesen Versuchen am Williams'schen Apparate war zu vermuthen, dass das Herz auch des ganzen Frosches, wenn es durch Fensterschnitt freigelegt worden ist, ein langsames Absterben ohne auffallende vorhergehende Abnormitäten der Schlagart und ohne Vermehrung der Frequenz zeigen werde. Die folgenden Versuche berichten darüber, wenigstens was Parillin und Sarsasaponin anlangt.

b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Die Thiere wurden zu diesen Versuchen auf ein Brettchen gebunden und leicht curarisirt.

Sodann wurde das Sternum zur Hälfte entfernt, der Herzbeutel vorsichtig eröffnet und das Herz freigelegt. Die Lösungen der Substanzen wurden in den Oberschenkel injicirt.

Versuch 19. Parillin.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 35 m.	33	Der Versuch findet in kaltem Zimmer statt.
41 m.	33	
47 m.	34	
53 m.	34	

T.	P.	Bemerkungen.
2 h. 15 m.	37	**0,03** g Parillin in den Oberschenkel subcutan.
30 m.	38	
45 m.	40	
3 h. 15 m.	43	
45 m.	42	
55 m.	38	
4 h. 30 m.	38	
45 m.	38	
5 h. — m.	38	
15 m.	40	
30 m.	38	
45 m.	36	
6 h. 40 m.	32	
7 h. 25 m.	26	
8 h. 15 m.	22	
20 m.	10	
25 m.	—	Stillstand des Herzens. Auf Reize fing das Herz an sich etwas zu contrahiren. Die Contractionen dauerten 5 Minuten.
35 m.	—	Abermals Stillstand des Herzens.
45 m.	19	
50 m.	17	Jetzt nur Contractionen der Vorhöfe.
55 m.	15	
58 m.	8	
9 h. 2 m.	—	Völliger Stillstand auch der Vorhöfe in halber Diastole. Auf Reize lässt sich das Herz nicht mehr zum Schlagen bringen.

Versuch 20. Sarsasaponin.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 37 m.	33	Der Versuch findet in kaltem Zimmer statt.
43 m.	34	
49 m.	34	
55 m.	34	
2 h. 17 m.	40	**0,03** g Sarsasaponin in den Oberschenkel subcutan.
32 m.	42	
46 m.	42	
3 h. 17 m.	43	
46 m.	42	
56 m.	39	
4 h. 32 m.	39	
46 m.	39	
5 h. 2 m.	37	Das Herz bleibt öfters stehen.
17 m.	38	
32 m.	35	
46 m.	32	
6 h. 42 m.	18	
7 h. 26 m.	10	
8 h. 15 m.	6	
25 m.	3	
30 m.	—	Stillstand des Herzens, welches durch Reize nicht mehr zum Schlagen gebracht wird. Der Stillstand ist kein systolischer. Frosch ist todt.

Versuch 21. Parillin.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 30 m.	30	Der Versuch findet in kaltem Zimmer statt.
40 m.	31	
45 m.	32	
50 m.	32	
1 h. 10 m.	30	**0,03** g Parillin in den Oberschenkel subcutan.
15 m.	33	
2 h. 10 m.	30	
3 h. 5 m.	28	
4 h. 30 m.	33	
5 h. 15 m.	27	Puls sehr klein.
6 h. 20 m.	28	
7 h. 20 m.	26	
8 h. 10 m.	28	
30 m.	26	Der Versuch wurde unterbrochen.

Versuch 22. Sarsasaponin.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 31 m.	30	Der Versuch findet in kaltem Zimmer statt.
42 m.	33	
47 m.	32	
52 m.	32	
1 h. 11 m.	30	**0,03** g Sarsasaponin in den Oberschenkel subcutan.
16 m.	30	
2 h. 12 m.	27	
3 h. 10 m.	27	
4 h. 35 m.	30	
5 h. 20 m.	30	
6 h. 25 m.	30	Herz schlägt sehr schwach.
7 h. 25 m.	32	
8 h. 15 m.	33	
32 m.	30	Der Versuch wurde unterbrochen.

Diese Versuche zeigen, wie schon die relativ schwache Wirkung am Williams'schen Apparate vermuthen liess, dass zwei unserer Gifte die Herzthätigkeit nur sehr langsam lahm legen und zwar ohne vorhergehende Beschleunigung oder sonstige auffallende Irregularität. Die Frequenz nimmt erst nach der Abschwächung der Intensität des Herzschlages regelmässig und constant ab bis zum Stillstand, der offenbar in Muskellähmung seinen Grund hat, denn sonst müsste gleich nach dem spontanen Stillstand mechanische Reizung noch Contractionen auslösen.

II. Versuche an Warmblütern.

1. Wirkung auf defibrinirtes Blut extra corpus.

Blutkörperchenlösende Kraft meiner Substanzen. Alle Saponinsubstanzen haben in höherem oder geringerem Grade die Eigen-

schaft, das Blut zu verändern, indem nämlich die rothen Blutkörperchen theilweise aufgelöst werden, wodurch das Blut lackfarbig und dunkler wird.

Man stellt die Versuche so an, dass man das Blut 50—100fach mit physiologischer (0,75 %iger) Kochsalzlösung verdünnt, davon Proben von 10—25 ccm in gleiche Reagenzgläser einfüllt und dann das Gift in verschiedenen Quantitäten hinzufügt. Nach 1—12 Stunden hat sich dann bei den unwirksamen Giften in der Blutmischung oben farbloses Serum gebildet, während die Blutkörperchen als dichte Masse am Boden liegen; bei den wirksamen Giften hat sich aber eine rothe Lösung gebildet und am Boden liegt gar nichts oder nur eine weissliche Masse (Stroma, Detritus). Das Blut war in meinen Versuchen meist Rinderblut, aber auch Katzen-, Hunde-, Pferde-, Kaninchen- und Taubenblut. Die Leukocyten (Eiterkörperchen) wurden von meinen Substanzen nicht gelöst. Prof. Kobert hat schon in seiner Arbeit über die Quillajasäure angegeben, dass die Saponinsubstanzen auf die Form der Leukocyten ohne Einfluss sind. Dies trifft also auch für meine Substanzen zu. Das Verhalten zu rothen Blutkörperchen zeigt die nachstehende Tabelle.

Tabelle der Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung 100fach verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz	Völlige Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von	Theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von	Nach welchem Beobachter
Phallin	1 : 125 000	1 : 500 000	Kobert
Sarsasaponin	1 : 125 000	1 : 350 000	Schulz
Parillin	1 : 100 000	1 : 350 000	Schulz
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 285 000	Tufanow
Digitoneïn	1 : 100 000	1 : 125 000	Kruskal
Digitonin	1 : 80 000	1 : 100 000	Kruskal
Yuccasaponin	1 : 75 000	1 : 100 000	Kruskal
Amorphes Smilasaponin Merck	1 : 50 000	1 : 70 000	Kruskal
	1 : 50 000	1 : 75 000	Schulz
Herniariasaponin	1 : 40 000	—	Kobert
Kryst. Smilasaponin Merck	1 : 30 000	1 : 35 000	Kruskal
Levant. Sapotoxin	1 : 20 000	1 : 50 000	Kruskal
Agrostemmasapotoxin	1 : 15 000	1 : 30 000	Kruskal
Sapindussapotoxin	1 : 14 000	1 : 25 000	Kobert
Senegin	1 : 12 000	1 : 32 000	Atlas
Quillajasapotoxin	1 : 10 000	1 : 150 000	Kobert
Solanin	1 : 8 300	1 : 120 000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8 000	1 : 100 000	Kobert
Ricinussolvin	1 : 5 000	1 : 8 000	Kobert
Jodcyan	1 : 5 000	1 : 80 000	Goldfarb
	1 : 2 500	1 : 5 000	Kobert
Chamärilin	1 : 700	1 : 800	Kruskal
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1 500	Rywosch
Taurocholsaures Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidinsaures Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Hyocholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Kohlensaures Natron	1 : 70	1 : 150	Kobert
Glykocholsaures Natron	1 : 50	—	Rywosch
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	Kruskal
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass die blutkörperchenlösende Kraft unserer Sarsaparillglykoside eine sehr grosse ist. Gerade die Wirkung, rothe Blutkörperchen aufzulösen, charakterisirt aber die Gruppe der Saponinsubstanzen, so dass also auch in dieser Beziehung unsere Gifte als zu dieser Gruppe gehörig bezeichnet werden müssen.

Aus dem Verhalten der Sarsaparillglykoside gegen Blut lässt sich schliessen, dass sie ähnliche Erscheinungen am thierischen Organismus hervorrufen, wie das Phallin von Prof. Kobert[1]), nämlich Hämoglobinurie (auch Methämoglobinurie), Darmentzündung etc., ferner, dass sie Herzmuskelgifte sind. Dass dies der Fall ist, sollen meine unten angeführten Versuche zeigen.

2. Wirkung auf undefibrinirtes Blut extra corpus.

Die betreffenden Versuche sind Gerinnungsversuche. Ich stellte dieselben in der Weise an, dass ich 5 ccm natives Blut von Hunden und Katzen aus der Carotis durch ein kurzes gebogenes Glasrohr in Reagenzgläser fliessen liess, die je 1 ccm einer verschieden starken Parillin- resp. Sarsasaponinlösung, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, enthielten und nun beobachtete, in welcher Zeit die Gerinnung in den einzelnen Gläsern eintrat.

Die Concentrationen waren für beide Substanzen dieselben, nämlich: Glas 1: 0,02 g — 2: 0,01 g — 3: 0,005 g — 4: 0,0025 g — 5: 0,001 g — 6: 0,0005 g in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Ein Glas mit Blut ohne Substanz diente zur Controlle. Nach 5 Minuten war das Blut im Controllglas und in allen übrigen Gläsern bis auf die beiden ersten Gläser mit 0,02 g Parillin und 0,02 g Sarsasaponin geronnen, die erst nach 20 Minuten zu erstarren begannen. Nach 2 Stunden waren diese beiden Gläser halb erstarrt, zur vollständigen Gerinnung kam es erst am folgenden Tage. 20 Minuten nach der Mischung des Giftes mit dem Blut hat sich Serum, vom 3.—6. Glase an gerechnet, am Boden der Reagenzgläser in etwa 2—3 ccm hoher Schicht ausgeschieden. Am dritten Tage hat sich auch in den beiden zweiten Gläsern ein Theil des Serums aus dem Coagulum abgeschieden. Die beiden ersten Gläser wurden erst an späteren Tagen von oben flüssig. Die Farbe der geronnenen Blutmischungen war in Glas 1 und 2 rothschwarz, in Glas 3 und 4 dunkelrothbraun und im 4. und 5. Glas schön roth.

Dieser Versuch zeigt, dass Parillin und Sarsasaponin bei einer Concentration von 0,02 : 5 = 4 : 1000 die Fibringerinnung enorm verlangsamen, ganz wie dies Tufanow auch für das Cyclamin nachweisen konnte.

Sehr viele der Stoffe aber, welche in grossen Dosen die Blutgerinnung verlangsamen oder ganz aufheben, begünstigen sie bei kleinen Dosen sehr erheblich. So dürfte es auch bei unseren Substanzen sein.

Die Verlangsamung bei grossen Dosen ist um so auffallender, als durch diese grossen Dosen sämmtliche Blutkörperchen aufgelöst wurden, wodurch die Gerinnungstendenz des Blutes ja an sich bedeutend ver-

---

[1]) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellsch., Jahrg. 18, p. 549.

mehrt wird. In allen den Gläsern, wo die Auflösung stattfand, änderte sich die Farbe der Mischung ins Schwarzrothe, während da, wo keine Auflösung stattfand, das schöne Hellroth des Arterienblutes bestehen blieb.

Auch die Abscheidung des Serums aus dem Blutkuchen wird, wie unser Versuch zeigt, durch unsere Gifte modificirt.

Auch die eben besprochenen Wirkungen auf undefibrinirtes Blut kommen allen Saponinsubstanzen zu und charakterisiren daher unsere Gifte als in diese Gruppe gehörig.

3. Wirkung bei intravenöser Injection.

a) Versuche mit Parillin.

Versuch 23. Einem Kater von 4500 g wird in die Vena jugularis 0,05 g Parillin, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **11 mg**.

Am 1. XI. 5 h. erfolgte die Injection.

2. XI. 10 h. Morgens Entleerung eines stark rothen Harnes (18 ccm), der 0,75% Oxyhämoglobin und Spuren von Methämoglobin enthält.

3. XI. 1 h. Der Kater lässt einen Harn (10 ccm) mit Spuren von Blut.

4. XI. Der Harn zeigt kein Blut mehr im Spectrum, enthält aber noch Spuren von Eiweiss.

5. XII. Der Harn ist jetzt frei von Eiweiss. Während dieser ganzen Zeit war das Allgemeinbefinden des Thieres, abgesehen von vorübergehend eingetretener Appetitlosigkeit, ein ganz gutes.

Versuch 24. Derselbe Kater erhält in die Vena jugularis 0,08 g Parillin, d. h. pro Kilo Körpergewicht **17,8 mg**.

Am 5. XI. 5 h. Injection. Gleich nach der Vergiftung keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten. Nach einigen Stunden aber wurde das Thier traurig und schläfrig.

6. XI. 9 h. Blutiger Harn (23 ccm) mit 2,2% Oxyhämoglobin. Das Spectrum des Harnes liess diesmal den Methämoglobinstreifen nicht erkennen.

7. XI. Harn (30 ccm) von normaler Farbe, enthält 0,5% Eiweiss, aber kein Blut mehr.

8. XI. Harn eiweissfrei. Der Kater hat sich wieder vollständig erholt.

Versuch 25. Es wurde einer Katze von 1700 g in die linke Vena jugularis 0,10 g Parillin injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **60 mg**.

Am 9. XI. 10 h. Morgens Injection. Gleich darauf entleerte die Katze einen röthlich gefärbten Harn (65 ccm), dessen Spectrum den Oxyhämoglobinstreifen deutlich erkennen liess. Thier träge und appetitlos.

9. XI. 2 h. Nachmittags. 60 ccm eines rothviolett gefärbten Harnes, in welchem die Intensität des Oxyhämoglobinstreifens einer Blutlösung von 2,2% entsprach. Derselbe Harn enthielt Spuren von Methämoglobin.

10. XI. Harn (60 ccm) dunkelbraun, enthält kein Blut mehr.

11. XI. Katze erholt sich.

12. XI. Harn normal. Das Allgemeinbefinden der Katze ein ganz gutes.

Versuch 26. Dieselbe Katze erhält intravenös am 13. XI. 1 h. 30 m. 0,2 g Parillin, d. h. pro Kilo **120 mg**. Nach 1½ Stunden entleert das Thier einen Harn (10 ccm) von hellrother Farbe, der nur den Streifen von Oxyhämoglobin im Spectrum, dessen Intensität gleich der einer 1,25%igen Rinderblutlösung war, zeigte. Das Allgemeinbefinden des Thieres war ein sehr schlechtes. Die Schwäche, welche gleich nach der Injection eintrat, nahm immer mehr und mehr zu. 8 h. desselben Tages. Die Katze lässt 12 ccm eines dunkel violettrothen Harnes, der, auf ein Volum von 240 ccm gebracht, ein Spectrum von gleicher Intensität gab wie eine 3%ige Rinderblutlösung; mithin enthielt der Katzenharn 60% Blut, d. h. etwa 6% Hämoglobin.

Die Intensität des Methämoglobinstreifens in nicht verdünntem Harn war gleich einer 2,25%igen Blutlösung. Diese spektroskopische Untersuchung des Harns wurde erst 24 Stunden nach der Entleerung vorgenommen.

In der Nacht starb das Thier, also nach ca. 12—16 Stunden.

Am folgenden Tage fand die Section statt:

Bei Eröffnung der Bauchhöhle fällt eine röthlich gefärbte Oedemflüssigkeit auf, welche um die Nieren herum unter dem Bauchfellüberzuge angesammelt war.

Magen mit Speisen gefüllt, aber ganz normal. Oberer Dünndarm auffallend blass, ebenfalls normal. Unterer Dünndarm mit blutig gefärbtem Schleim gefüllt; nach Abstreifung desselben sieht man jedoch die Schleimhaut auffallend dunkel gefärbt und pathologisch verändert durch Blutaustritte. Nieren ganz normal. Milz auffallend dunkel. Leber normal. Herz auffallend blass.

Versuch 27. Eine kleine Katze von 1500 g bekommt in die Vena jugularis 0,150 g Parillin, d. h. pro Kilo Katze **100 mg**.

Mehrere Stunden nach der Injection entleert die Katze einen tief dunkelrothen Blutharn (100 ccm) mit 4,5% Oxyhämoglobin und 0,6% Methämoglobin. Das Thier wird schwach und schläfrig und nimmt ungern Nahrung zu sich. Am folgenden Tage bekommt die Katze mehrmals blutfreie Durchfälle. Der Harn (70 ccm) enthält 4,5% Hämoglobin und 1,25% Methämoglobin.

Die Harne der darauffolgenden Tage sind frei von Blut; das Thier fängt wieder an zu fressen und erholte sich im Laufe einer Woche ganz gut.

Die Dosis von 100 mg Parillin pro Kilo Katze wirkt also vom Blute aus zwar toxisch, aber noch nicht tödtlich. Sämmtliche beobachteten pathologischen Veränderungen erklären sich zwanglos aus der primären Wirkung auf das Blut.

b) Versuche mit Sarsasaponin.

Versuch 28. Ein Hund von 2500 g bekommt intravenös am 1. II. 10 h. Vormittags 0,35 g Sarsasaponin in 10 ccm Wasser, d. h. pro Kilo Körpergewicht **140 mg**.

Nach Einverleibung der letzten Cubikcentimeter hörte das Thier auf zu athmen und war scheinbar todt. Ohne Kunsthülfe wäre es wohl auch sicher gestorben. Durch längere künstliche Athmung wurde es jedoch ins Leben zurückgerufen. Grosse Schwäche der hinteren Extremitäten nach dem Losbinden; das Allgemeinbefinden äusserst schlecht.

Nach ein paar Stunden erholte sich das Thier scheinbar ein wenig und nahm auch etwas Nahrung zu sich. Der dunkel violettrothe Abendharn (16 ccm) enthielt 2,65% Oxyhämoglobin und 1,95% Methämoglobin. 7 h. Abends. Blutiger Durchfall. Am folgenden Morgen wird der Hund im Käfig todt vorgefunden. Tod also nach ungefähr 15 Stunden.

Sectionsbefund: Unterhautbindegewebe gelb. In der Harnblase einige Cubikcentimeter eines schwarzrothen Harnes. Schleimhaut der Harnblase mit grünschwarzen Partikelchen besetzt.

Sowohl der Dünn- als auch der Dickdarm mit braunschwarzen, hämatinhaltigen, schleimigen Massen erfüllt. Dickdarmschleimhaut namentlich auf der Höhe der Falten mit Blutaustritten bedeckt. Dünndarmschleimhaut in der unteren Hälfte röthlich imbibirt und geschwollen, im oberen Theile mehr gallig, aber ohne eigentliche Geschwüre. Magenschleimhaut zeigt in der dem Darm zugekehrten Partie eine Anzahl kleiner hämorrhagischer Geschwüre, welche zum Theil Vertiefungen bilden und die Schleimhaut ganz durchsetzen. Nieren auf dem Durchschnitt schwarzroth, ebenso auch von aussen. Zwischen Rinde und Mark ist ein Farbenunterschied kaum zu unterscheiden. Lunge sehr voluminös, besonders in den unteren Theilen dunkel verfärbt und lässt aus dem Schnitt auf Druck eine Oedemflüssigkeit austreten. Im Herzbeutel eine fast wie Blut aussehende Flüssigkeit. Das linke Herz zeigt unter dem Endocard Blutaustritte in grösserer Anzahl; ebenso sind die Zipfel der Mitralklappe blutig imbibirt. Speckhautgerinnsel des rechten Vorhofs nicht hell gefärbt, sondern roth, in Folge aufgelösten Blutfarbstoffs. Auch im rechten Ventrikel sind alle Klappen blutig imbibirt.

Das aus der Vene entnommene Blut ziemlich durchsichtig, hellroth gefärbt. 1 Theil davon auf 100 Theile verdünnt, gab einen Absorptionsstreifen im Spectrum, wie eine Hundeblutlösung (1 : 100) 3mal mit Wasser verdünnt; es enthielt mithin das Blut nur 3—4% Oxyhämoglobin. — Der der Harnblase entnommene Harn enthielt grosse Mengen Blut und zwar vorwiegend Oxyhämoglobin, aber auch Methämoglobin und viele Spermatozoen. Die grünschwarzen Partikelchen des Harns gaben die Teichmann'schen Krystalle. Das aus dem Herzbeutel gewonnene, mit 3,5 ccm Wasser verdünnte Blut (2 ccm) gab einen gleichstarken Methämoglobinstreifen, wie eine 0,5%ige, mit rothem Blutlaugensalz behandelte Hundeblutlösung.

Versuch 29. Einem Kaninchen von 2090 g sollte am 15. II. 11 h. 0,35 g Sarsasaponin, in 10 ccm Wasser gelöst, in die Vena jugularis injicirt werden. Bei Einverleibung von nur 0,1 g Substanz bekommt das Thier aber bereits Athemnoth und stirbt auf der Stelle. Durch künstliche Athmung konnte das Kaninchen nicht mehr ins Leben zurückgerufen werden.

Versuch 30. Einer Katze von 1400 g wird intravenös eine Sarsasaponinlösung einverleibt, die auf 5 ccm Wasser 0,25 g Substanz enthält. Das Thier bekommt nach der ersten Spritze, d. h. nach **36 mg** pro Kilo, Athemnoth, Krämpfe und stirbt auf dem Operationstisch.

Versuch 31. Ein Kaninchen von 1700 g bekommt intravenös am 15. II. 12 h. eine Lösung von 0,3 g Sarsasaponin in 15 ccm Wasser gelöst, d. h. pro Kilo **180 mg.**

Die Injection wurde sehr vorsichtig (Tropfen für Tropfen) ausgeführt und dauerte 1 Stunde, trotzdem traten beim Thier sehr oft Erscheinungen auf, die einen plötzlichen Tod des Thieres befürchten liessen.

Nach der Injection konnte das Thier kaum auf den Beinen stehen. Nach einer Stunde erholte es sich zwar scheinbar ein wenig; zwei Stunden darauf starb es jedoch unter Krämpfen. Section bald darauf.

Sectionsbefund. Im Herzen feste Gerinnsel, die sich in die grossen Gefässe fortsetzen. Die nicht geronnenen Bluttheile sind lackfarbig, d. h. mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, lassen sie beim Stehen keine intacten Blutkörperchen zu Boden fallen, da keine mehr vorhanden sind. Der kurz vor dem Tode gelassene, rothgelb gefärbte Harn enthielt wenig Blut. Das Venenblut, mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, war lackfarbig, ebenso das Venenblut des Kaninchens im vorigen Versuch. Ein Absetzen von Blutkörperchen fand nicht statt.

Versuch 32. Eine kleine Katze von 1230 g bekommt intravenös am 28. II. 11 h. 0,1 g Sarsasaponin, d. h. pro Kilo **81 mg.**

28. II. 12 h. Starker Durchfall mit Blut. 1 h. Erbrechen; 4 Stunden darauf wieder Durchfall. 7 h. Collapsähnlicher Zustand; der Puls sehr beschleunigt und flatternd, 240 in der Minute. Athmung röchelnd, 60 Athemzüge in der Minute. Das Thier sehr unruhig, kann keinen passenden Platz im Käfig für sich finden. In der Nacht tritt der Tod ein, also ca. 12 Stunden nach der Intoxication.

Sectionsbefund. Schleimhaut des Dickdarms mit einem dicken, blutigen Belag belegt, der sich auch in den Wurmfortsatz fortsetzt und aus abgestorbenen Epithelzellen, Schleim und aus den Capillaren ausgetretenem Blute besteht. Auch im unteren Dünndarm ist der Schleim etwas blutig; im oberen nicht mehr, ebenso auch nicht der Magen. Nieren auf dem Durchschnitt auffallend dunkel, in Folge von Durchtränkung der Rinden- und Marksubstanz mit gelöstem Hämoglobin. Die Klappen in beiden Herzen mit Blutfarbstoff imbibirt und etwas geschwollen. Der Harn enthält 4,5% Oxyhämoglobin, 1,25% Methämoglobin und schwärzlichgrüne Partikelchen, die Hämatin enthalten.

Versuch 33. Einer Katze von 2700 g wird am 15. III. 10 h. 0,10 g Sarsasaponin, d. h. pro Kilo **37 mg**, intravenös einverleibt

15. III. 11 h. Das Thier wird schläfrig. Erbricht schleimige Massen mit zahlreichen Ascariden (Ascaris mystax). 11 h. 30 m. Es tritt nochmals Erbrechen ein. Das Thier lässt einen Blutharn (30 ccm) mit 3,0% Oxyhämoglobin und 0,5% Methämoglobin. 12—4 h. Die Katze erbricht wieder mehrere Male. 6 h. 25 ccm Harn mit 3,0% Oxyhämoglobin und 0,5% Methämoglobin. 6 h. 20 m. Breiförmige, blutige Fäces von rothbrauner Farbe.

16. III. Katze erholt sich etwas; der Harn enthält nur Spuren von Blut und Eiweiss, nimmt jedoch noch keine Nahrung zu sich.

17. III. Status idem. Keinen Harn gelassen.

18. III. Harn von normaler Farbe, der Spuren von Eiweiss, aber kein Blut mehr enthält.

Das Allgemeinbefinden der Katze ein befriedigendes.

Versuch 34. Derselben Katze wird in die Vena jugularis am 19. III. 10 h. 0,16 g Sarsasaponin injicirt; d. h. pro Kilo Katze **60 mg.**

19. III. 11 h. Grosse Schwäche. 12 h. Seitenlage, Puls sehr beschleunigt, arrhythmisch. Zuckungen am ganzen Körper. In der Nacht stirbt das Thier, also nach ca. 12 Stunden. Der vor dem Tode gelassene Harn (20 ccm) enthält 4,5% Oxyhämoglobin, aber kein Methämoglobin.

Sectionsbefund. Bindegewebe und Fett überall stark ikterisch. Milz geschwollen, sehr dunkel. Niere sieht braun aus und in der Marksubstanz dunkler als in der Rinde, durchweg mit Methämoglobin durchsetzt. Magenschleimhaut enthält 10 hämorrhagische Geschwüre, die punkt- bis linsenförmig sind und sich namentlich im Pylorustheile finden.

Auch der Dünndarm zeigt im oberen Theile zahlreiche punktförmige Blutaustritte in der etwas verdickten Schleimhaut. Im unteren Theil des Dünndarms ist das Lumen blutwurstartig mit einem rothbraunen Brei gefüllt, welches aus ergossenem Blut und abgestorbenen Schleimhautfetzen besteht. Dickdarmschleimhaut normal. Das obere Stück des Dickdarms mit eben solchen Massen gefüllt wie im Dünndarm. Gallenblase prall gefüllt. Leber makroskopisch nicht verändert. Lungen ganz normal. Im Herzbeutel Ansammlung röthlicher, lackfarbiger Flüssigkeit. Klappen des Herzens röthlich imbibirt.

Versuch 35. Einer Katze von 2000 g wird in die Jugularvene 0,10 g Sarsasaponin injicirt, d. h. pro Kilo **50 mg.**

Symptome wie bei den vorigen Versuchen. Der Tod trat nach 30 Stunden ein.

Sectionsbefund. Magen leicht geröthet, mit Speisen stark gefüllt. Darm von der Grenze des Magens ab geröthet und die Schleimhaut verdickt. Die Röthung nimmt nach unten hin noch zu, im Dickdarm nimmt sie wieder ab, verschwindet aber niemals. Die Plaques sind stark geschwollen. Der Harn ist nicht geröthet, enthält aber reichliche Mengen brauner Hämatinmassen, die denen von Versuch 28 ähnlich sind. Die Nieren sind blutreich. Im Herzbeutel etwas farblose Flüssigkeit. Im Herzen nichts Besonderes. Schleimhaut der Luftröhre leicht geröthet. Lunge blutreicher als normal.

Diese Versuche zeigen, dass das Sarsasaponin in seinen Wirkungen zwar qualitativ dem Parillin sehr ähnelt, quantitativ es aber bei Weitem übertrifft, indem dort **100 mg** pro Kilo noch nicht tödten, während hier **50 mg** eine mehr als tödtliche Dose vorstellen.

c) Versuche mit Smilasaponin von E. Merck.

Versuch 36. Einem grossen Kater von 3050 g wurde am 28. I. 11 h. 30 m. in die Vena jugularis 0,5 g Smilasaponin injicirt, d. h. pro Kilo Kater **165 mg.**

Während der Injection war das Thier sehr unruhig, nach derselben müde und matt. Die hinteren Extremitäten waren wie gelähmt. Auf Antrieb wollte es nicht laufen. Das Thier legte sich auf die Seite und fing an zu miauen.

28. I. 1 h. fing das schon kranke Thier an, schaumigen Speichel abzusondern. 2 h. Blutiger Harn (10 ccm), dessen Oxyhämoglobingehalt gleich der einer Rinderblutlösung von 1,5% war. Da der Harn erst nach 24 Stunden untersucht wurde, so wurde in demselben kein Methämoglobin gefunden. Das Allgemeinbefinden des Katers nach wie vor ein sehr schlechtes. Grosse Schwäche, indem er jedesmal zusammenfiel, wenn er aufgerichtet wurde; meistens Seitenlage und Athemnoth. In der Nacht starb das Thier, also nach ca. 12 Stunden. Die Section fand am folgenden Tag statt, um 11 h. Vormittags.

Sectionsbefund. Sämmtliche Gewebe pseudo-ikterisch gefärbt. Nach Entleerung ganz blutigen Harns finden sich in der Harnblase schwärzlichbraune Partikelchen. Der Dünndarm angefüllt mit einer Flüssigkeit von brauner Farbe, die in Verdauung begriffenes Blut enthält. Diese finden sich auch im

Dickdarm. Das Spectrum dieser verdünnten und filtrirten Flüssigkeit zeigte deutlich die Oxyhämoglobinstreifen. Magenschleimhaut stark gerunzelt, verdickt und geröthet. Auf der Höhe der Falten vertiefte Stellen, an welchen Blutungen stattgefunden haben, und an denen der Magensaft verdauend eingewirkt hat. Dünndarmschleimhaut enthält nicht die dem Katzendarm eigene weissliche Färbung, sondern ist oben stark ikterisch, unten röthlich gefärbt; dicht vor dem Ende des Dünndarms sind die Veränderungen besonders ausgesprochen; es scheinen in der Substanz der Schleimhaut Blutaustritte stattgefunden zu haben, ebenso im Blinddarm. Nieren geschwellt, grösser an Gestalt, nach dem Abziehen der Kapsel scheinen sie nicht so blass, wie es der Fall bei Katzennieren zu sein pflegt, sondern hochroth; auf dem Querschnitt erscheint die Marksubstanz in ihrem peripheren Theile schwarzbraun. Die Rinde, welche wie gewöhnlich bei Katzen verfettet ist, ist mit gelöstem Blutfarbstoff stark gefärbt. Die Milz ist geschwellt und von sehr dunkler Farbe, im Volumen bedeutend vergrössert, kohlschwarz. Leber blutreich. Im Herzbeutel eine Flüssigkeit, die so intensiv gefärbt ist, dass sie wie reines Blut aussieht; in der Brusthöhle jedoch nichts Aehnliches. Herz von aussen an einigen Stellen blutig imbibirt; diese Imbibitionen scheinen auf Blutaustritten in den Wandungen zu beruhen. Herzblut geronnen. Klappen des linken Ventrikels sowohl nach dem Vorhof als auch nach der Aorta zu verdickt und blutig imbibirt. Im rechten Herzen die Klappen ebenfalls imbibirt, sonst keine sicher nachweisbaren Veränderungen. Unterhautbindegewebe der Extremitäten ebenfalls durch Ikterus etwas gelb, die Musculatur aber nicht. Lungen normal, ohne Oedem.

Der bei der Section aus der Harnblase entnommene Harn enthält 6% Oxyhämoglobin und selbst am folgenden Tage noch mehr als Spuren Methämoglobin. Derselbe wurde mit 6 Volumen absolutem Alkohol versetzt, erwärmt und das Filtrat verdunsten gelassen. Der mit absolutem Alkohol in der Wärme aufgenommene Rückstand wurde abermals verdunsten gelassen. Dieser Rückstand wurde nun zum Theil mit etwas concentrirter Schwefelsäure und 1 Tropfen Wasser versetzt und vorsichtig erwärmt, wobei eine rothbraune Färbung erzielt wurde. Der andere Theil des Rückstandes wirkte reducirend auf alkalische Kupferlösung ein.

Die oben erwähnten, in der Harnblase gefundenen dunkelbraunen Partikelchen gaben die Teichmann'schen Krystalle aufs Schönste. Es waren also offenbar Gerinnsel aus Zersetzungsproducten des Blutfarbstoffes.

Versuch 37. Eine Katze von 2000 g bekommt in die Vena jugularis am 15. I. 0,20 g in Kochsalzlösung gelöstes Smilasaponin E. Merck injicirt, d. h. pro Kilo **100 mg.** Die Katze ist anfangs apathisch, schläfrig, am folgenden Tage munter.

Versuch 38. Dieselbe Katze bekommt intravenös am 17. I. noch 0,2 g Smilasaponin E. Merck, d. h. pro Kilo **100 mg.** Auch diesmal blieb die Katze vollständig gesund.

Versuch 39. Ein Kater von 2900 g soll intravenös am 18. I. 0,5 g Smilasaponin E. Merck, in 10 ccm Wasser gelöst, bekommen. Nach der ersten Spritze (1,3 ccm), d. h. nach **650 mg** pro Kilo, bekam das Thier Athemnoth und starb unter Krämpfen.

Versuch 40. Eine Katze von 1750 g bekommt in die Vena jugularis am 21. I. 12 h. 0,4 g Smilasaponin E. Merck, gelöst in 20 ccm Wasser, injicirt, d. h. pro Kilo **230 mg.**

Während der Injection war das Thier sehr unruhig. Auf den Fussboden gelegt, macht es ungeschickte Bewegungen, auf den Füssen vermag sich das Thier nicht zu halten und sinkt sofort um. Das Thier schüttelt fortwährend mit dem Kopfe (Gehirnstörungen). Der gleich nach der Injection gesammelte, normal aussehende Harn enthielt Spuren von Albumin. Der Nachtharn (120 ccm) enthielt 2% unverändertes Hämoglobin, aber in gelöster Form (lackfarben) und daneben 3% Methämoglobin. Das Thier ist schläfrig und nimmt keine Nahrung zu sich.

22. I. Harn enthält 4% Oxyhämoglobin und Spuren von Methämoglobin.

23. I. Harn (70 ccm) blutig, enthält 1,25% Oxyhämoglobin, kein Methämoglobin.

24. I. Harn (80 ccm) enthält Spuren von Blut und 0,075% Eiweiss.

25. I. 35 ccm Harn mit Spuren von Blut und 0,5% Eiweiss.

26. I. Harn (45 ccm) ist blutfrei, enthält 0,075% Eiweiss. In der Nacht starb das Thier, also nach 6 Tagen.

Sectionsbefund. Das Unterhautgewebe deutlich gelb gefärbt. Die Darmschleimhaut und das Herz ebenfalls icterisch. Harn tief dunkelgelb, indem die Gallenfarbstoffe durch die Gmelin'sche Gallenfarbstoffreaction sich nachweisen liessen. Die Niere zeigt von aussen nichts Auffälliges, auf dem Querschnitt deutlich verfettet; irgend welche Verstopfung von Harnkanälen makroskopisch nicht nachweisbar. Darm und Darmschleimhaut auffallend blass. Beide Lungen von einer Neubildung fibromatöser Natur durchsetzt.

Die tödtliche Dose des Merck'schen Smilasaponins ist also mehr als 4mal so gross als die des von mir dargestellten Sarsasaponins.

Fassen wir jetzt die Resultate der Injection unserer drei Substanzen ins Blut zusammen, so ergiebt sich Folgendes. Alle drei Substanzen haben eine ähnliche Wirkung, welche darin besteht, dass schon bei Dosen, welche nicht tödtlich sind, ja welche sonst keinerlei Erkrankungssymptome hervorrufen, Zersetzung rother Blutkörperchen auftritt. Dieselben zerfallen und geben ihren Farbstoff an das Serum ab. War nun die Menge der zerstörten Körperchen gering, so wird die Gesammtmenge des in Lösung gegangenen Hämoglobins von der Leber und die Gesammtmenge des Stromas wohl von Leber und Milz abgefangen, und es kommt zu keinen weiteren Störungen. War die Menge der zerstörten Blutkörperchen aber grösser, so sind Leber, Milz, Knochenmark etc. nicht im Stande, die Gesammtmenge des Hämoglobins und des Stromas abzufangen, und es kommt zu weiteren Störungen im Blute, in der Niere und im Darmcanale. Im Blute bildet sich unter gleichzeitiger Herabsetzung der Alkalescenz durch die freigewordene Glycerinphosphorsäure aus dem gelösten Hämoglobin Methämoglobin und dann in der Leber unter Polycholie Gallenfarbstoff, der seiner Massenhaftigkeit wegen zum Theil ins Blut zurücktritt. Alle drei Substanzen, d. h. gelöstes Hämoglobin, Methämoglobin und Gallenfarbstoff, werden zum Theil durch die Niere ausgeschieden, deren Parenchym dabei erkrankt und in deren Canälen das gelöste Hämoglobin und Methämoglobin zum Theil unlöslich wird und zur Cylinderbildung und Verstopfung der Glomeruluskapseln, der gewundenen und der geraden Canäle führt. Durch Alkalisirung der Gewebssäfte kann man derartigen Secundärstörungen häufig theilweise entgegenwirken, und so erklärt es sich, dass in unserem S. 69 angeführten Blutdruckversuch, wo viel anderthalbfach kohlensaures Natron ins Blut kommt, das Thier selbst nach einer tödtlichen Dose kein Hämoglobin, kein Methämoglobin und keine Gallenbestandtheile im Harn zeigte. Hat man kein Alkali eingeführt, so geht die Blutalkalescenz so stark herab, dass die Methämoglobinbildung auch intacte Blutkörperchen ergreift und diese zerstört. Gleichzeitig bekommt das Blut in Folge der aus dem Stroma freigewordenen Fibringeneratoren eine Neigung, im lebendigen Körper zu gerinnen, und daran sterben die Thiere bei zu concentrirter Injection. Da die Niere und Leber nicht allen Blutfarbstoff und seine Zersetzungsproducte aufnehmen können, so werden auch Milz und Knochenmark davon voll gepfropft und veranlassen nun ihrerseits durch diese Schwellung weitere Störungen. Ein letzter Theil der aus den Blutkörperchen entstandenen Zersetzungsproducte endlich wird durch die Darmschleimhaut ausgeschieden und entzündet dabei diese hochgradig.

Ehe wir vom Sectionsbefunde sprechen, sei es uns erlaubt, hinsichtlich der Erscheinungen in vita die Sarsaparillengifte mit den übrigen Saponinsubstanzen zu vergleichen. Wie wir in einem früheren Capitel gesehen haben, lösen sie alle extra corpus Blutkörperchen auf. Im lebenden Thier, bei Einführung ins Blut, thun sie es auch, aber in verschiedenem Grade, so dass bei der einen Gruppe Hämoglobinurie nie vermisst wird, bei der anderen Gruppe selbst bei tödtlicher Dose nie vorkommt. Hauptrepräsentant der ersten Gruppe ist das Cyclamin, welches stets Hämoglobinurie, und zwar bei Katzen, Hunden und Kaninchen, macht. Hauptrepräsentant der zweiten Gruppe ist das Quillajasapotoxin, welches selbst bei doppelter tödtlichen Dose dies nicht thut. Die Sarsaparillengifte schliessen sich nun der Gruppe des Cyclamins an, d. h. sie machen selbst bei noch lange nicht tödtlicher Dose ausnahmslos Hämoglobinurie. Hinsichtlich der Giftigkeit kann man die sämmtlichen Saponinsubstanzen in folgende Reihenfolge bringen, in welcher die pro Kilogramm Katze eben tödtliche intravenöse Dose (natürlich bei sehr starker Verdünnung des zu injicirenden Giftes) enthalten ist.

Nr.	Substanz	Dosis in mg	Zeitdauer bis zum Tode	Beobachter
1	Quillaja-Sapotoxin . . .	0.5	4 Tage	Pachorukow
2	Quillajasäure	1	2 Tage	Kobert
3	Agrostemma-Sapotoxin .	1	43 Stunden	Kruskal
4	Levant. Sapotoxin . . .	2	23 Stunden	Kruskal
5	Cyclamin	2	4—6 Tage	Tufanow
6	Senegin	4.5	60 Stunden	Atlas
7	Solanin	12—15	1—2 Tage	Perles
8	Sapindus-Sapotoxin . . .	45	48 Stunden	Kruskal
9	Sarsasaponin	40—50	30 Stunden	Schulz
10	Parillin	120—150	12—16 Stunden	Schulz
11	Smilasaponin	165—230	6 Tage	Schulz

Unsere Sarsaparillengifte sind also viel ungiftiger als die Saponinsubstanzen der Quillaja, der Kornrade, der weissen Seifenwurzel etc., während sie auf Blut extra corpus stärker als jene wirken. Mit allen haben sie aber die Eigenthümlichkeit gemeinsam, im Gegensatz zu allen alkaloidischen und den meisten anderen Giften, bei Injection ins Blut (bei gehöriger Verdünnung) nicht sofort zu wirken, sondern ganz ungemein langsam: während man erwarten sollte, dass nach 5 Minuten die Höhe der Vergiftung erreicht sein werde, dauert es 12—24 Stunden, ja 6 Tage, ehe das Thier stirbt. In dieser Weise wirken ausser den Saponinsubstanzen die sogen. Solvinkörper (Kobert, Kiwull), das chlorsaure Kali (Mering), das Cephalanthin (Mohrberg), das Toluylendiamin (Stadelmann) etc., kurz eine ganze Reihe von Substanzen, denen gemeinsam ist, dass sie nicht directe Nerven-, Herz-, Gehirn- oder Muskelwirkungen entfalten, sondern die primär das Blut zersetzen und erst secundär durch die vom zersetzten Blute hervorgebrachten Strömungen tödten. Nur so wird das überaus langsame Eintreten des Todes erklärlich.

Hinsichtlich des Sectionsbefundes ähneln unsere Sarsaparillengifte am meisten dem Cyclamin, Solanin und Phallin. Schon von aussen zeigen die Leichen manchmal eine leicht icterische Färbung, die aber nie auffallend ist. Dagegen sind das gesammte subcutane Gewebe, die Fascien und die serösen Häute oft deutlich gelb verfärbt. Weiter kommt auch eine rothe Imbibition (selbst bei Section sofort nach dem Tode, also mit Anschluss der Leichenimbibition) vor, ja es kann sogar zur Ansammlung röthlicher Transsudate in den Körperhöhlen und zu röthlichem Oedem, z. B. im perirenalen Bindegewebe kommen. Von den Organen zeigen namentlich Niere und Darmcanal schon makroskopisch gleich noch zu nennende auffallende Erscheinungen. Die Veränderungen der Leber, Milz und des Knochenmarkes, welche nur mikroskopisch genauer erkannt werden können, muss ich späteren Arbeitern in unserem Institute zu constatiren überlassen.

Magendarmcanal. Am auffallendsten und constantesten ist der Dünndarm verändert, in schweren Fällen aber auch Magen und Dickdarm. Der Dünndarm zeigt meistens schon von aussen maximale Füllung der Mesenterial- und Serosagefässe. Der Inhalt bestand meist in schmutzig graurother, reinrother oder selbst braunrother, ja schwarzrother Schmiere, welche aus Blut, Schleim, abgestossenen Epithelzellen der Darmschleimhaut und weissen Blutkörperchen sich zusammensetzte. Nach Entfernung desselben wurde die stark geröthete und durch Gefässinjection und Oedem verdickte Schleimhaut sichtbar, deren Epithelbelag aber an vielen Stellen defect war, ja geradezu Geschwüre zeigte. Die Solitärfollikel und Plaques waren stark infiltrirt und dunkelroth. In den Fällen, wo der Magen mit ergriffen war, fanden sich hier typische Magengeschwüre, welche die ganze Schleimhaut durchsetzten. Am Zustandekommen der Veränderungen der Schleimhaut des Magendarmcanals haben offenbar zwei Umstände mitgewirkt: durch die Auflösung von Blutkörperchen wird das Blut, wie Alexander Schmidt schon längst nachgewiesen hat, reich an Gerinnungssubstanz, und in der Darmschleimhaut, wo die Circulation sehr langsam ist und die Gerinnungstendenz an sich gross ist, gerinnt es theilweise, und diese der Circulation nun entbehrenden Stellen werden verdaut und dadurch in Geschwüre verwandelt. Zweitens werden die Sarsaparillengifte zum Theil durch die Darmdrüsen ausgeschieden und wirken dabei als heftiger Entzündungsreiz. Wir werden später erfahren, dass sich im Darminhalt in der That unsere Glykoside oder Zersetzungsproducte derselben nachweisen lassen.

Niere. Dieselbe wurde stets geschwollen angetroffen, so dass sie beim Abziehen der Kapsel darunter hervorquoll. Die Farbe derselben war niemals, wie dies bei den normalen, bekanntlich meist theilweise verfetteten Katzennieren der Fall ist, weisslich, sondern tief dunkelroth mit schwärzlichen Punkten und Flecken. Zahlreiche Canäle waren offenbar völlig verlegt. Im Nierenbecken und der Blase fanden sich häufig bräunliche Bröckchen, welche wohl identisch sind mit den von Kobert und nach ihm auch von Erwin Jürgens bei der Phallinvergiftung gefundenen (cf. St. Petersburg. med. Wochenschr. 1891, Nr. 32) und den zuerst von Boström beschriebenen sogen. „Tröpfchen“. Dieselben bestehen aus einem Umwandlungsproduct des

Blutfarbstoffes, welches zwischen Methämoglobin und Hämatin steht oder sogar nur Hämatin ist.

4. Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz.

Es war zwar sehr unwahrscheinlich, dass sich während der kurzen Zeit, welche ein Blutdruckversuch dauert, bei nicht gerade übermässig grossen Dosen viel in Bezug auf Blutdruck und Puls ändern würde, da die Wirkung der Saponinsubstanzen auf Warmblüter selbst bei Injection ins Blut nur sehr langsam eintritt. Immerhin schien mir wenigstens ein derartiger Versuch mit Sarsasaponin von Werth zu sein.

Versuch 41. Einer Katze von 3500 g wurde rechts die Carotis communis, links die Vena jugularis blossgelegt, die erste durch eine Canüle mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt, in die zweite eine Injectionscanüle nach dem Herzen zu eingeführt und befestigt. Es wurde nun von Zeit zu Zeit eine Lösung des Giftes intravenös injicirt. T. bedeutet die Zeit, Bd. den im Millimeter Quecksilber ausgedrückten Blutdruck und P. die Pulsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 24 m.	160—172	154	
25 m.	156—168	158	
26 m.	158—164	152	
28 m.	158—172	140	
30 m.	170—174	186	Injection 1 von 18 mg Sarsasaponin.
31 m.	160—168	182	
32 m.	166—174	160	Injection 2 von 18 mg Sarsasaponin.
33 m.	162—168	162	
39 m.	158—170	154	Injection 3 von 18 mg Sarsasaponin.
40 m.	160—164	178	
41 m.	162—172	158	Injection 4 von 18 mg Sarsasaponin.
42 m.	160—174	164	Injection 5 von 18 mg Sarsasaponin.
43 m.	158—168	160	Injection 6 von 18 mg Sarsasaponin.
44 m.	156—166	156	
47 m.	168—176	160	Injection 7 von 18 mg Sarsasaponin.
50 m.	174—180	170	Injection 8 von 18 mg Sarsasaponin.
51 m.	178—184	160	
52 m.	174—178	140	Injection 9 von 18 mg Sarsasaponin.
54 m.	170—180	154	Injection 10 von 18 mg Sarsasaponin.
55 m.	176—188	148	Injection 11 von 18 mg Sarsasaponin.
56 m.	180—184	140	Injection 12 von 18 mg Sarsasaponin.
57 m.	168—178	150	
59 m.	166—190	158	Injection 13 von 18 mg Sarsasaponin.
12 h. — m.	180—188	148	Injection 14 von 18 mg Sarsasaponin.
2 m.	174—180	170	
6 m.	170—180	152	Injection 15 von 18 mg Sarsasaponin.
9 m.	160—172	158	Injection 16 von 18 mg Sarsasaponin.
11 m.	176—186	148	Injection 17 von 18 mg Sarsasaponin.
12 m.	168—180	150	
14 m.	174—180	136	Injection 18 von 18 mg Sarsasaponin.
16 m.	160—176	160	Injection 19 von 18 mg Sarsasaponin.
18 m.	162—170	158	Keine Spur von Salivation. Im Allgemeinbefinden keine sichtbare Veränderung; nur wird das Thier allmählig unruhig.
20 m.	156—178	146	
23 m.	176—184	166	
28 m.	158—162	160	
32 m.	166—172	150	
35 m.	162—174	156	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 45 m.	170—182	170	Keine Spur von Salivation. Im Allgemeinbefinden keine sichtbare Veränderung; nur wird das Thier allmählig unruhig.
48 m.	176—180	170	
50 m.	162—172	172	
55 m.	158—170	154	
58 m.	164—170	180	
1 h. — m.	170—182	168	Das Thier wird sehr unruhig; daher Abbruch des Versuches.
15 m.	158—168	168	
25 m.	176—184	176	
30 m.	164—172	168	

Das Thier wurde vernäht, losgebunden und zeigt keine auffälligen Störungen, nur ist es matt. Es wird in den Käfig gesetzt. Nach 30 Stunden, während welcher es immer träger wurde, trat der Tod ein. Die Section ergab nichts Bemerkenswerthes, namentlich nichts, was auf Blutzersetzung hätte schliessen lassen. Der erste Harn der Katze enthielt Spuren von Eiweiss und Zucker (Fesselungsdiabetes von Böhm und Hoffmann), der zweite beträchtliche Mengen von Eiweiss und ein wenig von einer die Fehling'sche Lösung reducirenden Substanz. Der Harn war stets frei von Blut.

Der Versuch bestätigte unsere Vermuthung, d. h. selbst nach Einverleibung von fast **100 mg** Gift pro Kilo Thier in die Halsvene änderte sich am Blutdruck und in der Pulsfrequenz innerhalb 2 Stunden nichts Wesentliches, obwohl diese Dosis mehr als tödtlich war. Der Tod erfolgte erst nach 30 Stunden. Es ist wohl kaum zweifelhaft, dass in den letzten Stunden vor dem Tode sich Abnormitäten der Pulsfrequenz und des Blutdruckes würden haben nachweisen lassen; jedoch haben derartige Versuche an einem moribunden Thiere wenig Werth.

Die Todesursache kann, da anatomische Veränderungen nicht nachgewiesen werden konnten, wohl nur im Centralnervensystem gesucht werden. Während unsere Substanz extra corpus in hohem Grade die Fähigkeit besitzt, Blutkörperchen aufzulösen, trat diese Wirkung (wohl in Folge Einfliessens der Sperrflüssigkeit aus dem Manometer ins Blutgefässsystem) hier so sehr zurück, dass nicht einmal Hämoglobinurie eintrat. Das Auftreten von reducirenden Substanzen und von Eiweiss hat nicht viel zu bedeuten.

5. Wirkung auf den freigelegten Magen und Darm nach intravenöser Injection.

Die ganze Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie mein Commilitone Wladimir Ramm[1]) mit viel Erfolg angewandt hat.

a) Parillin.

Versuch 42. Einer Katze von 2100 g wird die Vena jugularis blossgelegt und in dieselbe eine Injectionscanüle eingeführt. Sodann wird das Thier tracheotomirt, schwach curarisirt und künstliche Athmung eingeleitet, die während des ganzen Versuches fortdauert. Nach Eröffnung der Bauchhöhle durch einen medianen Schnitt wird die Katze in einen Wärmekasten mit Glasdeckel gelegt, dessen Tem-

[1]) Hist. Studien aus dem pharmakol. Institut zu Dorpat, Bd. **2**, 1890, p. 1.

peratur auf ca. 37° C. eingestellt ist. Es werden nun einzelne Darmschlingen aus der Bauchhöhle herausgezogen und auf Fliesspapier, das mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet ist, so ausgebreitet, dass der Magen, Dünndarm und Dickdarm gut gesehen werden können.

Der Katze wird nun von Zeit zu Zeit intravenös 0,025 g Parillin einverleibt und durch den Glasdeckel des Wärmekastens die Bewegungen beobachtet.

Zeit	Inj. von Parillin	Puls pro Minute	Bemerkungen.
11 h. 40 m.			Katze in den Wärmekasten gebracht.
45 m.		248	Am Magen, der sehr zusammengezogen ist, leichte Peristaltik. Darm ganz ruhig.
50 m.		247	Status idem.
55 m.		248	
12 h. — m.	25 mg		
5 m.		134	Schwache Peristaltik des Dünndarmes; der Magen contrahirt sich leise wie zuvor.
10 m.		128	
15 m.		128	Status idem.
20 m.	25 mg	146	Puls unregelmässig.
25 m.		132	Der Magen contrahirt sich lebhafter.
30 m.		126	Status idem.
35 m.		130	
40 m.	25 mg		
42 m.		156	Wellenartige Bewegungen am Darm werden sichtbar.
50 m.		125	
55 m.	25 mg		
57 m.		156	Dasselbe.
1 h. — m.		140	
5 m.	25 mg	184	Die Peristaltik des Magens nimmt ab, die des Darmes zu.
15 m.		150	
16 m.	25 mg		
18 m.		200	Peristaltische Bewegungen des Dünndarmes mit Einschnürungen.
25 m.		164	Auch am Dickdarm sind wellenartige Bewegungen mit sichtbaren Schnürungen wahrzunehmen.
30 m.	25 mg		
32 m.		214	Lebhafte Peristaltik der Därme, welche eine dunkelrothe Farbe bekommen, dauert an; der Magen contrahirt sich mässig.
38 m.		200	
40 m.	25 mg		Puls flatternd und flach.
45 m.		200	Peristaltik des Magens sowie auch der Därme nehmen ab.
50 m.			Darmperistaltik hört auf, die der Därme sehr herabgesetzt.
55 m.			Puls kaum fühlbar. Darmbewegungen hören auch auf. Tod.

Sectionsbefund. Harn blutig, von rothschwarzer Farbe, enthält Klümpchen geronnenen Blutes. Harnblase geröthet. Die Schleimhaut des ganzen Dünndarms und des oberen Dickdarms geschwollen und intensiv geröthet durch zahlreiche punktförmige Blutaustritte. Im Herzbeutel ca. 100 ccm eines tief dunkelrothbraunen, lackfarbenen Serums, welches mit Kochsalzlösung eine vollständig klare Flüssigkeit gab. Im Uebrigen wie bei den S. 66 besprochenen Versuchen.

Wir sehen aus diesem Versuche, dass sich unter den Augen des Beobachters das ganze schwere Vergiftungsbild der Saponinwirkung in Bezug auf den Darm entwickelt. Wir sehen die Peristaltik des Darmes eintreten, welche am nicht curarisirten und nicht eröffneten

Thiere zu Durchfall geführt haben würde, und wir sehen, wie innerhalb der kurzen Zeit der Beobachtung eine Darmentzündung schwerster Art entstanden ist, die den Durchfall ruhrartig gemacht haben würde. Curare hindert also das Zustandekommen der Vergiftungserscheinungen gar nicht.

b) Sarsasaponin.

Versuch 43. Eine Katze von 2100 g wird auf dieselbe Weise wie im vorigen Versuch behandelt: Tracheotomirt, curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet und von Zeit zu Zeit Sarsasaponinlösung intravenös eingeführt.

Zeit	Sarsasaponin	Puls pro Minute	Bemerkungen.
10 h. 43 m.			Die Katze in den Wärmekasten gelegt.
50 m.		228	Magen und Darm ganz ruhig.
55 m.	25 mg	226	Der Magen fängt an, sich rhythmisch aber langsam zu contrahiren und zwar so, dass die kleine Curvatur der grösseren genähert wird.
11 h. — m.		230	
5 m.	25 mg		
35 m.	25 mg	224	Darm ganz still.
12 h. 10 m.	25 mg	216	Die Darmcontractionen nehmen nicht zu.
15 m.	25 mg	212	Puls unregelmässig.
25 m.	25 mg	216	Schwache Peristaltik des Magens mit theilweiser Einschnürung.
40 m.		210	
58 m.	25 mg		Puls sehr unregelmässig und doppeltschlägig. Schwache Peristaltik des Darmes tritt auf.
1 h. 13 m.	25 mg		Die Darmperistaltik wird stärker.
25 m.	25 mg		Status idem.
35 m.	25 mg		Die Magenbewegungen nehmen ab.
55 m.		196	Die Darmbewegung tritt nur von Zeit zu Zeit auf, der Magen bewegt sich nicht mehr.
2 h. 20 m.	25 mg		
30 m.	25 mg		
40 m.	25 mg	164	Die Darmbewegungen hören fast auf.
45 m.	25 mg	104	Letztere werden immer schwächer und schwächer.
3 h. — m.			Versuch unterbrochen. Die Katze wird secirt.

Sectionsbefund. Das Blut lackfarbig. Der Harn tiefdunkelroth. Die Schleimhaut des ganzen Dünndarms sowie auch des oberen Dickdarms intensiv geröthet und geschwollen, der Inhalt derselben besteht aus blutigem Schleim. Aeusserlich sind die Därme nicht im mindesten verändert und also auch gar nicht geröthet. Die Niere auf dem Durchschnitt tief dunkelroth, besonders im Marktheile. Im Herzbeutel rothes lackfarbenes Serum; Herzklappen sind blutig imbibirt. Im linken Ventrikel mehrere subendocardiale Ekchymosen.

Also auch in diesem Versuche kam es, trotzdem die Darmbewegungen nur mässige waren, zur starken Darminjection, die man wohl schon als Entzündung bezeichnen müsste. Dieselbe ist also eine ganz constante Folge der Vergiftung und tritt selbst bei relativ wenig bewegten Därmen curarisirter Thiere rasch ein.

6. Wirkung bei subcutaner Application.

a) Sarsasaponin.

Versuch 44. Am 3. III. bekommt ein grosser Kater von 4500 g 0,3 g in 3 ccm Wasser gelöstes, sorgfältig durch Kochen sterilisirtes Sarsasaponin subcutan am Rücken und zwar links unten und rechts oben je 1,5 ccm. Während

der Injection war das Thier sehr unruhig. Am 8. III. wurde an der Katze ein grosser Abscess unten am Leibe wahrgenommen. Während dieser ganzen Zeit war das Thier schläfrig, frass sehr wenig und ungern und magerte in Folge dessen sehr ab. Das Thier lag im Käfig gewöhnlich zusammengezogen, schlief und reagirte auf Rufen nur ungern. Das Thier wurde jetzt, um es nicht ferner zu quälen, durch Entbluten getödtet. Das Blut setzte nach kurzer Zeit farbloses Serum ab. Die Section ergab, abgesehen von subcutaner Eiterung am Bauche, nichts Besonderes, also keine Darmveränderungen und keine Nierenveränderungen. Auch der Harn war nie blutig.

Wir sind berechtigt, daraus zu schliessen, dass so gut wie keine Resorption des unveränderten Giftes stattgefunden hat. Gerade ebenso verhalten sich fast alle Saponinsubstanzen, so dass wir also auch in dieser Hinsicht eine völlige Uebereinstimmung dieses Sarsaparillglykosides mit den Gliedern der Saponingruppe constatiren können.

b) Parillin.

Versuch 45. Am 10. XII. wird einer Katze von 3000 g 0,2 g Parillin in derselben Weise subcutan injicirt. Auch bei diesem Thier stellte sich recht bald Somnolenz, Unlust zur Nahrungsaufnahme und Traurigkeit ein. Nach einer Woche bildeten sich auch bei dieser Katze mehrere grosse, stark eiternde Abscesse und zwar äusserlich am linken Fusse und an der linken Bauchwand, die dem Thier grosse Schmerzen verursachten. Die Katze wurde daher ebenfalls aus humanen Gründen durch Entbluten getödtet. Am Bauche subcutane Eiteransammlung. — Bei beiden Versuchen wurde bei der Section die Injectionsstelle verheilt gefunden und der Abscess war am Bauche.

Die beiden Versuche ergeben, dass unsere beiden Sarsaparillenglykoside in bester Uebereinstimmung mit Quillajasäure, Senegin, Quillajasapotoxin und levantischem Sapotoxin selbst bei sauberster Einspritzung unter die Haut nicht zur Resorption kommen, also auch keine Blutzersetzung, keine Darmentzündung und keine hämoglobinurische Nephritis veranlassen, sondern nur local sich unter den Hautdecken nach unten hin, nach dem Bauche zu, senken und hier schmerzhafte Eiterungen veranlassen. Die genannten Saponinsubstanzen gehören also wie die Crotonolsäure und die Solvinsubstanzen, zu denjenigen Giften, welche an sich, d. h. auch ohne Anwesenheit von Bacterien, Eiterungen erregen.

7. Wirkung bei Application per os.

Versuch 46. Eine Katze von 2950 g erhält durch die Schlundsonde in den Magen 50 ccm eines wässerigen Auszuges von 100 g Honduras-Sarsaparille auf 200 g Wasser, d. h. pro dosi 0.32 g wirksamer Sarsaparillglykoside. Nach einer halben Stunde erbricht das Thier mehrere Male. Darnach bleibt die Katze munter und frisst die vorgelegte Nahrung. Der Versuch wurde mit demselben Thier mehrmals wiederholt und jedesmal trat nach Application des Decoctes heftiges Erbrechen ein. Die Katze blieb ebenso munter wie zuvor. Speichelfluss wurde nicht beobachtet. Harn normal.

Versuch 47. Eine Katze von 1400 g bekommt 2mal täglich, 6 Tage lang, durch die Magensonde eine Lösung von 0,25 g Sarsasaponin auf 50 ccm Wasser innerlich ein, d. h. pro Kilo **0,178 g** Sarsasaponin. Die ersten zwei Gaben vertrug das Thier ganz gut. Am zweiten Tage bekam die Katze gleich nach der Einverleibung der Morgenportion starken Durchfall, jedoch ohne Blut, gleich darauf Erbrechen. Am dritten und folgenden Tagen war jede innerliche Gabe von Durchfall und Erbrechen begleitet. Das Allgemeinbefinden der Katze war während dieser

ganzen Zeit ein befriedigendes, sie war nur etwas geschwächt und in Folge dessen traurig und schläfrig, frass aber die vorgesetzte Nahrung mit gutem Appetit. Während der achttägigen Fütterung mit obigen Sarsasaponingaben wurde der Harn und Koth der Katze niemals blutig gefunden. Das Thier wurde, nachdem es im Ganzen 3 g Sarsasaponin, d. h. **2,14 g** pro Kilo bekommen hatte, durch Entbluten getödtet und secirt, wobei nichts Abnormes gefunden wurde; denn der mit Speisen gefüllte Magen und die Schleimhaut des Dick- und Dünndarmes waren weder entzündet, noch hyperämisch, sondern weiss; der Inhalt des Dünndarmes war halbflüssig, der des Dickdarmes geformt. Die Nieren waren nicht blutig, die Harnblase prall gefüllt mit einem hellgelb gefärbten Harn, der sich sogar als eiweissfrei erwies. Lunge, Herz, Leber normal. Das Blut war intact.

Versuch 48. Ein Kaninchen von 2300 g bekommt 10 Tage lang, 2mal täglich, durch die Magensonde 50 ccm eines Sarsaparillendecoctes von 500 g Honduras-Sarsaparille mit 1,29% wirksamer Sarsaparillglykoside auf 1 Liter Wasser, d. h. auf einmal 0,64 g oder **0,28 g** Sarsaparillglykoside pro Kilo Kaninchen. In den ersten 3 Tagen nahm das Thier keine Nahrung zu sich, bekam öfters Durchfälle, aber ohne Blut; der Harn war auch frei von Blut. An den folgenden Tagen fing das Thier an zu fressen, die Durchfälle schwanden und das Allgemeinbefinden des Thieres war wieder ein befriedigendes. Nach 10tägiger systematischer Fütterung mit obigem Sarsaparilldecoct wurde das Thier bei völligem Wohlbefinden durch Entbluten getödtet und secirt, wobei der Magen, Darm, Niere und Harnblase, sowie auch andere Organe weder blutig noch entzündet gefunden wurden. Harn hellgelb, normal.

Diese Versuche zeigen, dass nach innerlicher Darreichung selbst erheblicher Dosen sowohl bei Katzen als auch bei Kaninchen eine Resorption der Sarsaparillenglykoside kaum oder gar nicht stattfindet, denn sonst hätten die Thiere aufs Schwerste erkranken müssen; ihr Harn hätte blutig, ihr Darm aufs Heftigste entzündet sein müssen etc. Es wäre jetzt wohl wünschenswerth gewesen, den Versuch an Hunden zu wiederholen, und zwar mit viel kleineren Dosen mehrere Wochen hindurch, weil nach grossen Gaben diese Thiere sofort erbrechen und eine chronische Vergiftung kaum möglich ist; ich muss diese Aufgabe jedoch Anderen überlassen. Ebenso habe ich mich über die Wirkungen des von Menschen eingenommenen Sarsasaponins nicht durch eigene Versuche unterrichtet; es scheint mir dies vielmehr eine verdienstliche Aufgabe für Aerzte in Krankenhäusern zu sein.

Aus obigen Versuchen mit Einführung der Sarsaparillengifte per os geht also hervor, dass dieselben höchstens in kleinen Mengen resorbirt werden, dass sie aber locale Wirkungen entfalten, welche sich bei brechfähigen Thieren als Erbrechen und Durchfall charakterisiren. Bei kleineren Dosen wird es beim Menschen natürlich nur zu Nausea und Speichelfluss kommen. Letzterer wird höchst wahrscheinlich dadurch noch vermehrt, dass die kleinen zur Resorption gekommenen Mengen der Glykoside durch die Speicheldrüsen zur Ausscheidung gelangen und dabei diese reizen. Offenbar beruht auf diesen Wirkungen die Anwendung der Sarsaparille gegen Syphilis; denn wir sehen, dass sämmtliche Volksmittel gegen dieses Leiden darin übereinstimmen, dass sie Nausea, Speichelfluss und bei grösseren Dosen Darmbewegungen veranlassen. Ob diese Anwendung derartiger Mittel gegen Lues noch der heutigen wissenschaftlichen Medicin entspricht, will ich nicht weiter erörtern; sicher ist jedoch, dass die in Deutschland etwas in Misscredit gekommene Sarsaparille in Wien

jetzt gerade wieder als Syphilismittel ersten Ranges gepriesen wird und dass das russische Volk dieselbe jetzt wie vor 100 Jahren unausgesetzt anwendet.

8. Versuche über die Ausscheidung des Sarsasaponins.

Die nachstehenden Versuche sollen zeigen, dass das Sarsasaponin nach intravenöser Einverleibung vorwiegend durch die Darmschleimhaut, aber auch durch den Magen, die Nieren und die Speicheldrüsen aus dem Körper entfernt wird.

Die nach intravenöser Injection angestellte Untersuchung des Speichels und der freiwillig resp. durch Erbrechen nach aussen geförderten schleimigen Massen, welche immer frei von Speiseresten waren, höchstens Ascariden enthielten, lieferte einen Beweis dafür, dass das Sarsasaponin zum Theil im unzersetzten Zustande durch den Speichel und den Magenschleim abgeschieden wird, da die nach Bearbeitung mit absolutem Alkohol erhaltenen Rückstände in Wasser sich zum Theil lösten und die Schwefelsäurereaction aufs Schönste lieferten. Der Nachweis von Sarsasaponin mittelst der Schwefelsäurereaction wird hier durch die im Speichel und Schleim fehlenden, die obige Reaction störenden Bestandtheile des Harns, begünstigt.

Versuch 49. Eine Katze von 2000 g bekommt intravenös 0,3 g Sarsasaponin, d. h. pro Kilo **150 mg.** Die Injection dauerte $^3/_4$ Stunden. Nach Einverleibung der letzten Spritze starb das Thier. Die Section erfolgte sofort.

Im Herzbeutel ca. 30 ccm einer tief dunkelrothen Flüssigkeit, die sich mit Kochsalzlösung klar mischte, also keine Blutkörperchen, sondern gelöstes Hämoglobin enthielt. Die Niere durch blutige Imbibition nicht auffallend verändert. Harnblase enthält einen dunkelrothen, klaren Harn. Darm durchweg mit einem blutigen, dünnen Brei angefüllt. Darmschleimhaut ödematös und durch punktförmige Blutaustritte roth gefärbt. Letztere wurde mit einem Hornspatel abgeschabt, der erhaltene Schleimhautbrei mit absolutem Alkohol in der Wärme längere Zeit digerirt, das Filtrat verdampft, der erhaltene Rückstand mit absolutem Alkohol in der Wärme nochmals aufgenommen und verdunsten gelassen. Der so erhaltene, gelblich gefärbte Rückstand, welcher nicht völlig in Wasser löslich war, wurde zu folgenden Reactionen verwendet: Eine Spur davon, mit mehreren Cubikcentimetern concentrirter Schwefelsäure erhitzt, gab die für das Sarsasaponin charakteristische grüne Fluorescenz. Eine Probe des in Wasser unlöslichen Theils mit wenig concentrirter Schwefelsäure im kleinen Porzellanschälchen übergossen, wurde nach Zusatz von einem Tropfen Wasser und gelindem Erwärmen röthlichbraun und von den Seiten her rothviolett. Der in Wasser lösliche Theil gab diese Reaction nicht. Auf Grund dieser Reactionen wage ich zu behaupten, dass das Sarsasaponin als ein Sarsasapogenin + Sarsasaponin oder als ein chemisch dem ursprünglichen Glykosid nahestehender Körper, aber unlöslicher, durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird. Ich habe, um die wiedergewonnene Substanz auch physiologisch zu charakterisiren, sie auf ihren Geschmack und ihre Wirkung auf Blut untersucht. Der Geschmack war bitterlich, die Wirkung auf Blut war gleich Null.

Mithin scheint das intravenös eingespritzte Sarsasaponin durch die Darmschleimhaut in irgend einer Form zur Abscheidung aus dem Organismus zu gelangen. Vor der Ausscheidung durch die Darmdrüsen scheint ein Theil des Zuckers vom Sarsasaponin abgespalten zu werden, so dass dasselbe als ein unwirksamer, in Wasser unlöslicher, aber noch glykosidischer Stoff im Darm erscheint. Freilich lässt sich gegen obigen Versuch noch ein Einwand machen: ich habe ja natürlich mit der Darmschleimhaut mit den

strotzend gefüllten Gefässen viel Blut mit abgeschabt und in die Analyse hineinbekommen. Es war daher wünschenswerth, die Untersuchung an einem entbluteten Thiere zu wiederholen.

Versuch 50. Eine Katze von 2100 g bekommt intravenös am 10. XII. 10 h. 0.3 g Sarsasaponin, d. h. pro Kilo **143 mg.** Das Thier lässt nach einer halben Stunde blutigen Harn und bekommt mehrere blutige und schleimige Durchfälle. Die Defäcation besteht aus Schleimhautfetzen und Blut. 11 h. grosse Schwäche, das Thier liegt im Käfige ausgestreckt. 11 h. 30 m. Die Schwäche nimmt immer zu. Die Katze wird aufgebunden und in die linke Arteria carotis eine Canüle eingeführt, die Carotis aber mit einem knieförmig gebogenen Ausflussrohr verbunden. Es wird jetzt das Thier durch Entbluten getödtet und mit 2,5%iger Rohrzuckerlösung, welche gleichzeitig 0,75% ClNa enthielt, so lange durchgespült, bis die Flüssigkeit anfing, farblos durchzugehen. Die Katze wurde jetzt secirt und gefunden, dass alle Gewebe blutfrei waren. Der ganze Darm, nach dem Abspülen sowohl äusserlich als auch innerlich von weisser Farbe, enthielt aber einen blutreichen Brei.

Der mit Speiseresten halbgefüllte Magen war frei von Verfärbungen und sein Inhalt frei von Blut. Die mittelst eines Spatels von der Muscularis abgekratzte (nicht blutige!) Darmschleimhaut, zweitens der blutige Darminhalt, drittens der Magen (Wandung nebst Inhalt) wurden gesondert mit absolutem Alkohol bearbeitet; die eingedampften und mit absolutem Alkohol wieder aufgenommenen Rückstände waren wie die des vorigen Versuches in Wasser nur zum Theil löslich. Von Alkohol wurden sie alle drei gelöst, nach Zusatz von Wasser aber entstand bei allen in der Flüssigkeit eine feinkörnige Fällung, die mit concentrirter Schwefelsäure die Rothviolettfärbung aufs Schönste lieferte. Ich halte diesen Körper, wie schon oben erwähnt wurde, für ein primäres Spaltungsproduct des Sarsasaponins, aus welchem durch Säuren sich Zucker noch nachträglich abspalten liess. Die grüne Fluorescenz gab der Rückstand dieses Mal nicht mehr, ebenso konnte nicht mit Bestimmtheit constatirt werden, ob er Blutkörperchen löst.

Damit ist ein neuer, sehr schlagender Beweis geliefert, dass bei unserer Vergiftung nicht nur die Darmschleimhaut durch starke Injection ihrer Capillaren blutig geröthet erscheint, sondern dass das Blut wirklich auch in den Darminhalt (durch Flächenblutungen) übergeht. Dieses ergossene Blut kann durch Ausspülen der Gefässe natürlich nicht wieder entfernt werden, während dies bei dem die Capillaren füllenden wohl der Fall ist. Dieser Versuch scheint mir ferner noch einwandsfreier als der vorige zu beweisen, dass eine Portion unserer Glykoside entweder unverändert oder in einer Modification durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird und nicht etwa nur im Blute in dieser Form enthalten ist. Dass eine andere Portion durch den Harn und den Speichel weggeht, wird gleich noch besprochen werden.

Für die Wiederholung dieser Versuche würde ich folgendes Verfahren vorschlagen: Der Inhalt des Darmes und die mit Kochsalz-Rohrzuckerlösung ausgespülte Darmschleimhaut werden gesondert mit absolutem Alkohol extrahirt, die filtrirten Auszüge verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol in der Wärme aufgenommen und abermals verdunsten gelassen. Der so erhaltene Rückstand wird in Wasser[1]) gelöst und mit überschüssiger Bleiacetatlösung versetzt, um die eventuell vorhandenen Gallensäure zu beseitigen. Das Filtrat davon wird jetzt durch Einleiten von Schwefelsäure von Blei befreit, das Schwefelblei zum Trocknen gelegt, die durchfiltrirte Lösung aber bei gelinder Wärme zur Trockne verdampft und der erhaltene Rückstand auf Sarsasaponin

[1]) Das Sarsasapogenin und Fett wird hier als ein in Wasser unlöslicher Theil zurückbleiben.

untersucht. Das getrocknete Schwefelblei, welches das Sarsasaponin bindet, wird jetzt zusammen mit dem Filter aufs Feinste verrieben und mit Alkohol mehrmals ausgekocht. Die alkoholischen Auszüge werden verdampft und der Rückstand, wie oben angegeben, auf Sarsasaponin geprüft.

Die Blutharne der von mir intravenös vergifteten Thiere wurden zum Nachweis der Sarsaparillglykoside nach Ansäuern derselben mit 1—5 Tropfen 30%iger Essigsäure einmal aufgekocht, filtrirt und in zwei Portionen getheilt. Eine kleine Probe des abfiltrirten und enteiweissten Harnes wurde, so wie er war, mit Fehling'scher Lösung aufgekocht und nun zugesehen, ob eine Reduction eingetreten ist; in den meisten Fällen blieb sie aus. Jetzt wurde die eine Harnportion mit verdünnter Schwefelsäure längere Zeit gekocht, mit kohlensaurem Natron neutralisirt und mit Fehling'scher Lösung auf eventuell abgespaltenen Zucker geprüft. In fast allen Fällen liess sich eine Reduction der Fehling'schen Lösung, unter Abscheidung von rothbraunem Kupferoxydul constatiren. Die andere Portion mit viel Alkohol in der obigen Weise behandelt, lieferte Rückstände, die mit concentrirter Schwefelsäure und einem Tropfen Wasser fast immer röthliche, rothbraune und rothviolette Farbenreactionen gab.

Somit dürfen wir also wohl annehmen, dass Speicheldrüsen, Magendarmdrüsen und Niere unsere Gifte in irgend einer Form zum Theil wieder ausscheiden. So viel mir bekannt ist, ist eine ähnliche Untersuchung noch für keine Saponinsubstanz bisher gemacht worden. Die Ausscheidung durch die Speicheldrüsen ist therapeutisch äusserst bemerkenswerth: Die beiden berühmten Syphilismittel, das Quecksilber und die Sarsaparillglykoside, ähneln sich in mehreren Punkten:

1. Beide machen Durchfall, ja Darmentzündung.
2. Beide werden vom Blute aus durch Magen und Darm ausgeschieden.
3. Beide machen Speichelfluss und gehen vom Blute aus zum Theil in den Speichel über.
4. Beide wirken bei subcutaner Injection häufig sehr reizend und verursachen dadurch Schmerzen und Anschwellung, ja selbst Vereiterung.
5. Beide sind vom Volke instinctiv in verschiedenen Ländern, unabhängig von einander, als Syphilismittel erkannt worden.

Diejenigen Aerzte, welche noch an die Sarsaparille fest glauben und ihr sogar ohne gleichzeitige Quecksilberanwendung die Heilung der Syphilis zuschreiben, würden gut thun, mit meinem Sarsasaponin (in Wein, Zuckerwasser oder kohlensaurem Wasser gelöst) Versuche zu machen, da die Sarsaparillsorten des Handels in ihrer Zusammensetzung schwanken. So lange dasselbe im Handel nicht zu haben ist, würde es sich empfehlen, ein Normalextract (Extractum Sarsaparillae aquosum) zu benutzen, dessen Gehalt an Gesammtglykosiden nach der von mir S. 46 angegebenen Methode festzustellen ist. Durch Hunderte von Versuchen damit würde man vielleicht die nun fast 300 Jahre alte Frage nach der rationellsten Behandlung der Syphilis ihrer Lösung um einen Schritt näher bringen. Prof. Kobert hat sich schon die grösste Mühe gegeben, brieflich die hervorragendsten Kliniker Deutschlands und Oesterreichs zu derartigen Versuchen anzuregen; auch ich meinerseits möchte nochmals allen Praktikern, welche wahre Pharmakotherapeuten sein wollen, und denen der Fortschritt dieser Wissenschaft am Herzen liegt, die genannten Versuche dringend empfehlen.

Schlüsse.

In der Sarsaparillenwurzel sind bis jetzt drei Saponinkörper aufgefunden worden:

1. **Parillin** Palotta, Flückiger, s. Smilacin der älteren Autoren wie Berzelius und Folchi mit den Formeln:

$$C_{40}H_{70}O_{18}\ (\text{Flückiger});\ C_{48}H_{86}O_{18}\ (\text{Flückiger});$$
$$C_{26}H_{44}O_{10} + 2^1/_2\,H_2O\ (\text{Schulz}).$$

Dünne Blättchen oder Prismen, in kaltem Wasser fast unlöslich, in starkem Alkohol ziemlich leicht löslich zu einer linksdrehenden Flüssigkeit $(\alpha)_D = -42{,}33^0$. Sm.-P. 177,06° (corrig.).

2. **Smilasaponin,** von mir in vorstehender Arbeit anfangs als Smilacin (Saponin) bezeichnet, weil F. Otten es als Saponin und E. Merck es als Smilacin genannt hat. Ich habe mir erlaubt, beide Worte später in den unzweideutigen Namen Smilasaponin zusammen zu ziehen. Das von E. Merck bezogene Präparat hat nach meinen Untersuchungen die Formel:

$$5\,C_{20}H_{32}O_{10} + 2^1/_2\,H_2O = C_{100}H_{160}O_{50} + 12\,H_2O.$$

Es ist amorph, mit wenig Wasser wird es gummiartig dick, nach Zusatz von mehr Wasser löst es sich zu einer linksdrehenden Flüssigkeit $(\alpha)_D = -26{,}25^0$.

3. **Sarsasaponin** Schulz mit den Formeln:

$$12\,C_{22}H_{36}O_{10} + 2\,H_2O = C_{264}H_{432}O_{120} + 24\,H_2O \text{ oder}$$
$$7\,C_{37}H_{62}O_{17} = C_{259}H_{434}O_{119} + 24\,H_2O.$$

Dünne lange Nadeln. In wenig kaltem Wasser sehr leicht löslich zu einer linksdrehenden Flüssigkeit $(\alpha)_D = -16{,}25^0$. Sm.-P. 223,45° (corrig.).

In starkem Alkohol sind die beiden sub 2 und 3 genannten Substanzen schwerer löslich als in verdünntem Alkohol (Parillin verhält sich gerade umgekehrt), in der Wärme dagegen leicht löslich.

Alle drei Sarsaparillglykoside sind homolog und geben beim Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure und einem Tropfen Wasser die Pettenkofer'sche Gallensäurereaction, d. h. eine tiefrothe bis rothviolette Färbung; ohne Wasser und viel concentrirte Schwefelsäure beim Erwärmen eine schön grüne Fluorescenz; mit Alkoholschwefelsäure beim Erwärmen in dünner Schicht eine schön grüne Färbung.

In dem Parillin und dem Sarsaparillsaponin von Merck wurden vermittelst der Benzoylverbindungen nach Baumann fünf, in meinem krystallisirten Sarsasaponin vier alkoholische Hydroxylgruppen constatirt.

Die Spaltungen der Sarsaparillglykoside verlaufen nicht glatt. Die Abspaltung in Zucker und Parigenin resp. Sarsasapogenin erreicht man am Vollständigsten im zugeschmolzenen Rohr im Kanonenofen.

Alle genannten drei Glykosidsubstanzen gehören ihren Wirkungen nach in die pharmakologische Gruppe des Sapo-

toxins. Nach innerlicher Einverleibung derselben erfolgte bei Katzen keine oder fast keine Resorption und daher keine Allgemeinwirkung, wohl aber locale Wirkungen, bestehend in Nausea, Speichelfluss, Erbrechen und Durchfall. Kaninchen, welche bekanntlich nur schwer Speichelfluss bekommen und weder erbrechen können noch Nausea haben, vertragen die Sarsaparillengifte per os sogar ohne die genannten Störungen zu zeigen. Eine Resorption dieser Glykoside dürfte auch beim Menschen nur in sehr geringer Menge erfolgen, so lange sein Darm normal ist. Unter die Haut injicirt, verursachen alle drei Körper grosse Abscesse. Ins Blut gespritzt, wirkt mein Sarsasaponin am stärksten; die tödtliche Dose ist 50 mg pro Kilo Katze oder Hund.

Nächst diesem folgt das Parillin mit 120—150 mg und zuletzt das Smilasaponin mit 165—230 mg pro Kilo. Alle drei Saponinsubstanzen sind bei intravenöser Einspritzung Herzmuskel- und Nervengifte und rufen selbst in nicht tödtlichen Gaben Hämoglobinurie (auch Methämoglobinurie) hervor. Sie werden nach intravenöser Injection vorwiegend durch die Schleimhaut des Darmes, zum Theil auch durch die Speicheldrüsen, die Drüsen des Magens und die Nieren aus dem Körper ausgeschieden.

Da das Sarsasaponin das stärkstwirkende Glykosid der Sarsaparillen ist, so sind die an diesem reichen Rinden zu bevorzugen. Zu therapeutischen Versuchen würde ebenfalls dieses Glykosid vor den anderen den Vorzug verdienen, wenn es nicht so schwer zu beschaffen wäre.

II.

Ein Beitrag zur Kenntniss einiger weiteren Saponinsubstanzen, namentlich der der rothen Seifenwurzel.

Von

Demselben.

In einer Recension, welche Prof. Theodor Husemann in den Göttinger gelehrten Anzeigen (1892, Nr. 6, p. 246) über die beiden Arbeiten meines Commilitonen Kruskal[1]) über Saponinsubstanzen veröffentlicht hat, äussert sich dieser Kritiker: „Hoffentlich sind mit den vorliegenden Arbeiten die Saponinstudien des Dorpater pharmakologischen Institutes noch nicht abgeschlossen, und hoffentlich ist es Kobert beschieden, von den Saponinen der verschiedenen Pflanzenfamilien noch manche von seinen Schülern bearbeiten zu lassen."

Dieser wohlwollende Ausspruch giebt mir die Hoffnung, dass auch die nachstehende Arbeit über Saponine, obgleich sie keine so wichtige Droge wie die Kornrade oder Sarsaparille behandelt, nicht ganz ohne Interesse für die Wissenschaft ist.

Bekanntlich hat Prof. R. Kobert nachgewiesen, dass das Saponin, welches in den achtziger Jahren von den besten deutschen Fabriken auf den Markt gebracht wurde, kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemenge aus dem sehr giftigen Sapotoxin und dem im Organismus indifferent sich verhaltenden Lactosin von Arthur Meyer[2]) war. Die von den Fabriken als besonders gereinigt bezeichneten Präparate bestanden zum Theil aus einem durch Barytbehandlung aus dem Sapo-

[1]) Siehe diese Institutsarbeiten Bd. **6**, 1891, p. 1 u. 89.
[2]) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft Jahrg. **17**, 1884, p. 685.

toxin entstandenen, viel weniger wirksamen oder ganz ungiftigen Derivate des Sapotoxins. Prof. Kobert fand ausserdem in der Quillaja- oder Panamarinde, sowie in den sogen. Quillajarückständen einen zweiten, stark giftigen Körper mit dem Charakter eines schwachsauren Glykosides, die Quillajasäure, mit welcher Substanz obiger Autor uns in einer eingehenden Studie: „Ueber Quillajasäure[1]), ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe", bekannt gemacht hat.

Die Darstellung und Trennung der Quillajasäure, des Sapotoxins und Lactosins von einander gründet Prof. Kobert auf ihr verschiedenes Verhalten zu essigsauren Bleisalzen, indem die Quillajasäure schon durch neutrales Bleiacetat, Sapotoxin aber erst durch Bleiessig gefällt wird.

Pachorukow[2]), Prof. Kobert's Schüler, hat das Sapotoxin später eingehend studirt und auf Grund des obigen Verhaltens dieses Körpers zu Bleiessig ein Verfahren zur Trennung des Sapotoxins von den übrigen (Quillajasäure, Lactosin) und zur weiteren Reinigung desselben angegeben.

Weitere Arbeiten über Saponinsubstanzen wurden unter Kobert von Atlas, Tufanow und Kruskal ausgeführt sowie zuletzt von mir selbst. Dieselben beziehen sich auf folgende Drogen: Cort. Quillajae, Rad. Senegae, Tubera Cyclaminis europaei, Rad. Saponariae albae, Fructus Sapindi Saponariae, Rad. Chamaelirii lutei, Sem. Agrostemmae und Rhiz. Sarsaparillae.

Ueberblickt man alle diese Arbeiten, so drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob die Saponinsubstanz der früher in allen Ländern so viel benutzten rothen Seifenwurzel mit einem der bereits analysirten Körper identisch ist oder nicht, oder ob vielleicht gar wie in der Quillajarinde neben einem neutralen Glykoside eine glykosidische Säure vorhanden ist.

Ich will hier gleich anführen, dass meine Untersuchung in dieser Richtung die Anwesenheit einer solchen Säure nicht ergeben hat. Auch Kruskal[3]) konnte in der weissen Seifenwurzel (Saponaria alba), den Seifennüssen (Sapindus Saponaria) und im Teufelsbiss (Chamaelirium luteum) die Anwesenheit eines solchen sauren Körpers nicht constatiren, so dass man jetzt annehmen muss, dass das Vorkommen einer, der Quillajasäure ähnlichen Verbindung nach den bisherigen Untersuchungen auf die Panamarinde (Quillajasäure) und Senegawurzel (Polygalasäure) allein beschränkt ist. Auch in letzterer findet sich das saure Glykosid nur in Spuren, so dass es noch nicht sicher analysirt werden konnte.

Prof. Kobert hat ferner gefunden, dass die Reinigungsmethode der Saponine mittelst Baryt von Rochleder und v. Payr[4]) und das Reinigungsverfahren von Ed. Stütz[5]), welches in Acetylirung der Saponine und Regeneration derselben aus der Acetylverbindung mittelst Baryumhydroxyd besteht, pharmakologisch werthlos sind, indem sie die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger aufheben.

---

[1]) Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. **23**, 1887, p. 233.
[2]) Pachorukow, Diese Institutsarbeiten Bd. **1**, 1888, p. 4.
[3]) l. c.
[4]) Rochleder und v. Payr, Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaften Bd. **45**, 1862, p. 7.
[5]) Ed. Stütz, Annalen der Chemie Bd. **218**, 1883, p. 231.

Auf die Literatur der Saponine im Allgemeinen und Beschreibung der Darstellungsmethoden früherer Autoren will ich weiter nicht eingehen, weil bereits Kruskal eine ausführliche Zusammenstellung derselben geliefert hat.

I. Ueber die rothe Seifenwurzel.

A. Chemischer Theil.

Die rothe Seifenwurzel ist zuerst von Schrader, dem Entdecker des Saponins, und später von Christophsohn chemisch untersucht worden, auf welche Arbeiten ich den Leser verweise, weil auch sie von Kruskal ausführlich besprochen worden sind.

1. Darstellung des wirksamen Princips.

Zur Darstellung und Reinigung des Saponins aus der Saponaria rubra habe ich mich des Verfahrens von Prof. Kobert und Pachorukow mit kleinen Modificationen bedient.

Fein zerschnittene Wurzeln wurden 3mal mit Wasser auf dem Dampfbade extrahirt, die wässerigen Auszüge vereinigt, auf ein kleines Volumen gebracht und mit neutralem Bleiacetat im Ueberschuss versetzt.

Es entstand dabei eine reichliche graubraune Fällung, welche, wie ich schon oben angeführt habe, keine der Quillajasäure analoge Verbindung enthielt, sondern zum grössten Theil aus anorganischen Salzen und Farbstoffen bestand. Das stark gefärbte Filtrat wurde jetzt eingedampft und mit einem Ueberschuss von Bleiessig versetzt, wobei ein voluminöser, graugelber Niederschlag sich bildete, der aus einer Verbindung von Sapotoxin mit Bleioxyd bestand. Das Filtrat enthielt jetzt nichts Saponinartiges mehr, sondern nur noch das von Arthur Meyer in den Sileneen aufgefundene Lactosin. Der von der Flüssigkeit zum Theil getrennte Niederschlag wurde mit bleiacetathaltigem Wasser durch Decantiren ausgewaschen, darauf auf mehrere Filter gebracht und zuerst mit Wasser, dann aber mit verdünntem und endlich mit absolutem Alkohol ausgewaschen. Das Waschen wurde so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Filtrates bei Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig sich nicht mehr trübte. Hierauf wurde der Niederschlag vorsichtig gesammelt, die Hauptmenge des Bleies durch H_2SO_4, der Rest aber aus dem Filtrate durch Einleiten von H_2S und darauffolgendes Filtriren entfernt. Das Filtrat des Schwefelwasserstoffniederschlages, welches eine rothgelbe Farbe besass, wurde darauf auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedampft.

Ich will hier gleich bemerken, dass man unbedingt dafür Sorge tragen muss, dass das $PbSO_4$ von der Flüssigkeit vollständig abfiltrirt wird, was nach Zusatz von viel Alkohol und Erwärmen auf dem Dampfbade in den meisten Fällen gelingt, weil sonst beim Einleiten von H_2S ins Filtrat, welches noch $PbSO_4$ enthält, H_2SO_4 frei wird, welche

unser Glykosid beim Eindampfen der Flüssigkeit natürlich zersetzen würde.

Der eingedampfte syrupöse Rückstand wurde sodann mit 90 %igem Alkohol in der Wärme aufgenommen und die heiss filtrirte Lösung nach dem Erkalten so lange mit Aether versetzt, als noch ein Niederschlag entstand. Der im Vacuum über H_2SO_4 bei 50° getrocknete und zu einem feinen Pulver verriebene Niederschlag stellte ein weissliches Pulver dar. Ganz weiss gelang es mir leider nicht auf diesem Wege der Reinigung die Substanz zu erhalten, trotzdem ich die Lösungs- und Fällungsprocedur etwa 10mal wiederholt habe.

Ich will die Verbindung zum Unterschied von dem in chemischer Beziehung recht ähnlichen, aber nicht damit identischen Sapotoxin der Quillajarinde **Saporubrin** nennen.

Mit dem durch neutrales Bleiacetat erhaltenen Niederschlage wurde auf dieselbe Weise verfahren; er ergab aber, wie schon erwähnt, keine Saponinsubstanz.

2. Eigenschaften des Saporubrins.

Es bildet ein amorphes, neutrales, etwas aschehaltiges (0,52 %) Pulver. Sein Geschmack ist milde, dann brennend und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Sein Staub erregt Niesen und heftiges Brennen in der Nase; in die Augen gerathen, verursacht es Thränenfluss. In Wasser löst es sich in jedem Verhältniss. An der Luft zersetzt sich eine wässerige Lösung des Saporubrins unter Entwickelung von Kohlensäure und Ausscheidung weisser Flocken. Es ist gleichfalls leicht in verdünntem Alkohol, schwerer in stärkerem, fast unlöslich in absolutem Alkohol, beim Erkalten fällt es zum grössten Theil wieder aus. Die wässerige Lösung schäumt selbst bei grösserer Verdünnung wie Seifenwasser und zeigt die Eigenthümlichkeit, unlösliche, pulverförmige Stoffe ($PbSO_4$, PbS, Kohle) lange in der Schwebe zu erhalten. Beide Eigenschaften werden durch Alkoholzusatz aufgehoben. Concentrirte alkalische Kupferlösung wird beim kurzen Kochen mit Saporubrinlösung nicht reducirt. Die Lösungen des Saporubrins lenken das polarisirte Licht schwach nach links (siehe Rotationsvermögen). In Aether ist es unlöslich, ebenso in Chloroform, Petroläther, Benzin und Schwefelkohlenstoff.

3. Löslichkeitsverhältnisse.

Bei gewöhnlicher Temperatur mit Saporubrin gesättigt geben 10 ccm absoluten Alkohols beim Verdunsten und Trocknen bei 110° C. 0,002 g Rückstand; 100 ccm absoluten Alkohols mithin 0,02 g. Unter denselben Umständen geben 10 ccm 90 %igen Alkohols 0,038 g und 100 ccm = 0,38 g Rückstand. 9 ccm gesättigten 80 %igen Alkohols hinterlassen beim Verdampfen und Trocknen bei 110° C. 0,1345 g, 100 ccm mithin 1,35 g Saporubrin. 10 ccm mit Saporubrin gesättigter Methylalkohol geben 0,070 g Trockenrückstand, 100 ccm also 0,70 g. 10 ccm Amylalkohol geben 0,0035 g Trockenrückstand, 100 ccm also 0,035 g.

4. Reactionen.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Saporubrin anfangs rothbraun; beim Stehen an der Luft oder mit Zusatz eines Tropfens Wasser und Erwärmen geht die rothbraune Farbe vom Rande aus in Rothviolett über. Ein Zusatz von Kaliumdichromatlösung führt die rothviolette Färbung in eine smaragdgrüne über.

Die Laffon'sche Reaction (Alkohol-Schwefelsäure und verdünnte Eisenchloridlösung) gelingt mit dem Saporubrin aufs Schönste, indem beim Erwärmen eine grünblaue Färbung eintritt.

Concentirte Salz-, Essig- und Salpetersäure, sowie Ammoniak, verdünnte Kali- und Natronlauge lösen das Saporubrin leicht und farblos auf.

Barythydrat giebt mit wässeriger Saporubrinlösung einen voluminösen, weissen Niederschlag, der in H_2O löslich ist; ebenso lösen ihn verdünnte Essig- und Salpetersäure.

Eisen- und Zinnchlorid verändern eine wässerige Saporubrinlösung in der Kälte nicht, beim Erwärmen aber bildet sich eine Trübung.

Silber- und Kaliumpermanganat werden von Saporubrinlösung in der Wärme schnell reducirt.

Bleiacetat giebt keine Fällung, wohl aber entsteht auf Zusatz von Bleiessig ein weisser Niederschlag.

5. Rotationsvermögen des Saporubrins.

Das specifische Drehungsvermögen der in Wasser gelösten Substanz berechnete sich nach den folgenden Daten auf — 5,44 °.

$$\begin{aligned} p &= 2{,}0 \\ a &= -0{,}22^\circ \\ l &= 2 \\ d &= 1{,}0102 \end{aligned}$$

$$(\alpha)_D = \frac{100 \cdot a}{l \cdot p \cdot d}$$

$$(\alpha)_D = -5{,}44^\circ.$$

6. Molekulargewichtsbestimmungen.

Diese wurden mittelst Raoult's [1]) Gefriermethode im Beckmann'schen [2]) Apparat ausgeführt und bei Anwendung von Wasser als Lösungsmittel nach der Formel [3])

$$M = \frac{18{,}5 \cdot m_\nu}{t_1 - t_0}$$

berechnet.

---

[1]) Ann. Chem. Phys. (6 sér.) tome 8, 1888, p. 317. Vergl. auch Ostwald, Grundriss der allgemeinen Chemie 1889, p. 138.

[2]) Zeitschrift für physikal. Chemie Bd. 2, p. 638 u. 715.

[3]) In derselben bedeuten M die gesuchte Molekulargrösse, $t_1 - t_0$ die Gefrierpunktserniedrigung und m_ν die in 100 ccm Lösung enthaltene Anzahl Gramme der Substanz.

Saporubrin von mir dargestellt.

m_ν	$t_1 - t_0$	$\frac{t_1 - t_0}{m_\nu}$	M	
6,975	0,080	0,01147	1613	Mittel 1680
9,290	0,100	0,0108	1717	
13,901	0,150	0,0108	1710	

Sapotoxin von Kobert und Pachorukow.

6,3577	0,0770	0,0121	1530	Mittel 1600
7,621	0,095	0,01247	1480	
9,531	0,105	0,0110	1680	
12,682	0,135	0,0107	1720	

7. Elementare Zusammensetzung des Saporubrins und einiger verwandter Substanzen.

Die Elementaranalysen wurden im Platinschiffchen im offenen Rohre mit Kupferoxyd ausgeführt. Zu den Analysen wurde stets bei 110° getrocknete und aschenfrei berechnete Substanz genommen.

Die Ergebnisse der Analysen sind folgende:

I.

0,1410 g Substanz gaben
0,2749 g CO_2 = 0,0750 g C und
0,0915 g H_2O = 0,0100 g H.

II.

0,1795 g Substanz gaben
0,3510 g CO_2 = 0,0957 g C und
0,1116 g H_2O = 0,0124 g H.

III.

0,2035 g Substanz gaben
0,3969 g CO_2 = 0,1082 g C und
0,1332 g H_2O = 0,0148 g H.

IV.

0,1912 g Substanz gaben
0,3732 g CO_2 = 0,1018 g C und
0,1234 g H_2O = 0,0137 g H.

	Berechnet für $C_{18}H_{28}O_{10}$	Gefunden I.	II.	III.	IV.	Im Mittel
C	53,46	53,17	53,33	53,20	53,24	**53,24** %
H	6,93	7,21	6,91	7,22	7,16	**7,12** %

Saporubrin, 3 Tage lang bei 110° getrocknet, von gelbbräunlicher Farbe, gab bei der Verbrennung folgende Zahlen:

I.

0,2297 g Substanz gaben
0,4536 g CO_2 = 0,1237 g C und
0,1475 g H_2O = 0,0164 g H.

II.

0,2595 g Substanz gaben
0,5130 g CO_2 = 0,1390 g C und
0,1675 g H_2O = 0,0186 g H.

III.

0,2315 g Substanz gaben
0,4565 g CO_2 = 0,1245 g C und
0,1492 g H_2O = 0,0165 g H.

	Berechnet für $C_{18,5}H_{29}O_{10}$	Gefunden I.	II.	III.	Im Mittel
C	54,0	53,85	53,92	53,78	**53,85** %
H	7,06	7,14	7,17	7,12	**7,14** %

Das Molekulargewicht des Saporubrins $C_{18}H_{28}O_{10}$ berechnet sich nach der Analyse auf 404; gefunden wurde mittelst Raoult's Ge-

friermethode für dasselbe im Mittel 1680, die Formel $C_{18}H_{28}O_{10}$ muss mithin vervierfacht werden; die Formel des Saporubrins lautet also:

$$4(C_{18}H_{28}O_{10}) = C_{72}H_{112}O_{40}.$$

Gefunden wurde nach Raoult im Mittel	Berechnet für $4(C_{18}H_{28}O_{10}) = C_{72}H_{112}O_{40}$
1680	$4 \times 404 = 1616$.

Dasselbe gilt für das Sapotoxin von Pachorukoff und Kobert; auch seine Formel lautet:

$$4(C_{17}H_{26}O_{10}) = C_{68}H_{104}O_{40}.$$

Gefunden wurde nach Raoult im Mittel	Berechnet für $4(C_{17}H_{26}O_{10}) = C_{68}H_{104}O_{40}$
1600	$4 \times 390 = 1560$.

Quillajasapotoxin von Trommsdorff mit 20 % Lactosin und 2 % Asche ergab vor der Barytreinigung (nach Abzug der Asche) bei der von mir angestellten Analyse folgende Zahlen:

I.

0,3605 g Substanz gaben
0,6798 g CO_2 = 0,1854 g C und
0,2160 g H_2O = 0,0240 g H.

II.

0,3017 g Substanz gaben
0,5610 g CO_2 = 0,1530 g C und
0,1805 g H_2O = 0,0201 g H.

III.

0,3936 g Substanz gaben
0,7462 g CO_2 = 0,2035 g C und
0,2384 g H_2O = 0,0265 g H.

	Berechnet für $C_{17}H_{26}O_{10}$	Gefunden I.	II.	III.	Im Mittel
C	52.31	51,43	52.13	51,70	**51,75** %
H	6,67	6,66	6,84	6,73	**6,74** %

Das aus der Verunreinigung des Trommsdorff'schen Sapotoxins dargestellte, mehrmals gereinigte, bei 110° getrocknete Lactosin gab bei der Verbrennung folgende Werthe:

I.

0,2452 g Substanz gaben
0,3883 g CO_2 = 0,1059 g C und
0,1370 g H_2O = 0,0150 g H.

II.

0,2206 g Substanz gaben
0,3498 g CO_2 = 0,0954 g C und
0,1288 g H_2O = 0,0130 g H.

	Berechnet für $C_{36}H_{62}O_{31}$	Gefunden I.	II.	Im Mittel
C	43,64	43,19	43,25	**43,22** %
H	6,27	6,20	6,29	**6,25** %

Das Trommsdorff'sche Sapotoxin, zweimal mit Baryt gereinigt, enthielt 4,5 % Asche, welche bei der Berechnung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs von der Substanz einfach abgezogen wurde, bevor aus derselben der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt berechnet worden war, so dass die nachstehenden zur Analyse verwandten Gewichtsmengen sich also auf trockene, aschenfrei gerechnete Substanz beziehen.

I.

0,3798 g Substanz gaben
0,7267 g CO_2 = 0,1982 g C und
0,2302 g H_2O = 0,0256 g H.

II.

0,3119 g Substanz gaben
0,6000 g CO_2 = 0,1636 g C und
0,1890 g H_2O = 0,0210 g H.

	Berechnet für $C_{17}H_{26}O_{10}$	Gefunden I.	Gefunden II.	Im Mittel
C	52.31	52,22	52,46	**52,34** %
H	6,67	6,74	6,73	**6,73** %

Hier möchte ich weiter die Elementaranalysen des Senegins folgen lassen, welches von mir aus dem käuflichen, von E. Merck bezogenen Rohsenegin nach demselben Verfahren, das ich zur Darstellung des Sapotoxins angewandt habe, dargestellt wurde.

Das bei 110 ° getrocknete und aschenfrei gerechnete Senegin gab bei der Analyse folgende Werthe:

I.

0,1882 g Substanz gaben
0,3674 g CO_2 = 0,1002 g C und
0,1219 g H_2O = 0,0135 g H.

II.

0,2231 g Substanz gaben
0,4372 g CO_2 = 0,1192 g C und
0,1314 g H_2O = 0,0146 g H.

III.

0,2133 g Substanz gaben
0,4137 g CO_2 = 0,1128 g C und
0,1360 g H_2O = 0,0151 g H.

IV.

0,2087 g Substanz gaben
0,4065 g CO_2 = 0,1109 g C und
0,1225 g H_2O = 0,0136 g H.

	Berechnet für $C_{18}H_{28}O_{10}$	Gefunden I.	Gefunden II.	Gefunden III.	Gefunden IV.	Im Mittel
C	53,46	53,27	53,44	52,90	53,12	**53,18** %
H	6.93	7,20	6,54	7,08	6,52	**6,84** %

Dieses Senegin wurde aus der Bleiessigfällung erhalten. Ich will bemerken, dass nach meinen Beobachtungen in der Senegawurzel ausser der Polygalasäure wohl noch zwei neutrale Substanzen glykosidischer Art vorhanden sind, nämlich eine in Wasser leicht lösliche und eine in Wasser unlösliche Substanz, die bei der wässerigen Extraction der Wurzel natürlicherweise nicht erhalten werden kann, die aber in Alkohol leicht löslich ist und durch Aether aus der alkoholischen Lösung ausgefällt wird. Die Elementaranalyse dieses von mir ganz weiss erhaltenen Körpers gab folgende Werthe:

0,1625 g Substanz gaben
0,3453 g Kohlensäure = 0,0947 g Kohlenstoff und
0,1070 g Wasser = 0,0119 g Wasserstoff.
C = **57,95** und H = **7,32** %.

Es scheint mir dieser Bestandtheil der Senegawurzel gerade das wirksame Princip zu repräsentiren, da es viel schärfer und mehr ekelerregend schmeckt, als das in Wasser leicht lösliche Senegin. Ein anderer Bestandtheil der Wurzel scheint eine grosse Verwandtschaft zum Schwefelblei zu besitzen, denn von ca. 8 g käuflichen Senegins sind nach Abscheidung des Bleies durch H_2S ins Filtrat nur so viel übergegangen, dass ich die oben angeführten Analysen habe ausführen können; der grösste Theil der Substanz scheint mir vom Schwefelblei absorbirt worden zu sein, welches leider zum grössten Theil fortgeworfen wurde. Wenn dies immer so ist, dann beruht die Behauptung

von Atlas, dass das Senegin von H_2S zersetzt wird, auf einem jetzt verständlichen Irrthume. Es ist deshalb sehr erwünscht, wenn die Senegawurzel endlich eine eingehende chemische Bearbeitung erfahren würde, welche bis jetzt fehlt.

8. Zusammensetzung der Benzoylverbindung des Saporubrins.

Diese wurde genau nach der von E. Baumann[1]) empfohlenen Weise dargestellt und gab bei der Elementaranalyse folgende Werthe:

I.	II.
0,2808 g Substanz gaben	0,1260 g Substanz gaben
0,6747 g CO_2 = 0,1840 g C und	0,3049 g CO_2 = 0,0831 g C und
0,1516 g H_2O = 0,0168 g H.	0,0750 g H_2O = 0,0084 g H.

	Berechnet für Tribenzoylsaporubrin $C_{18}H_{25}O_{10}(C_7H_5O)_3$	Gefunden I.	Gefunden II.	Im Mittel
C	65.36	65,53	65,96	**65,74 %**
H	5,59	6,00	6,65	**6,32 %**

Es liessen sich also vermittelst der Benzoylverbindung in Saporubrin drei alkoholische Hydroxylgruppen constatiren.

Löslichkeit. In Wasser ist die Benzoylsaporubrinverbindung unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und Methylalkohol, schwerer in Amylalkohol und Benzol.

Den Schmelzpunkt fand ich zwischen 208 und 210°.

9. Spaltungen des Saporubrins und einiger verwandten Substanzen.

a) Spaltung des Saporubrins.

I. 2,439 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz des Saporubrins lieferten beim Spalten mit 1%iger H_2SO_4 innerhalb einer Stunde auf freiem Feuer im Erlenmeyer'schen Kolben 0,8010 g Sapogenin = 32,84%.

Von der auf 150 ccm verdünnten Flüssigkeit waren 22,5 ccm erforderlich, um 50 ccm Fehling'scher Lösung zu reduciren. Welcher Zucker vorhanden war, weiss ich nicht. Ich berechne auf Traubenzucker. Da das in 50 ccm der Fehling'schen Lösung enthaltene Kupferoxyd nach Soxhlet durch 0,2375 g Traubenzucker reducirt wird, so enthielten die verbrauchten 22,5 ccm der obigen Flüssigkeit 0,2375 g Traubenzucker; 150 ccm der Zuckerflüssigkeit 22,5 : 0,2375 = 150 : x, x = 1,583 g. Die Menge der vorhandenen Glykose als Traubenzucker berechnet betrug also 64,90%. Polarimetrisch wurden 52,13% Zucker, als Traubenzucker gerechnet, gefunden. Folglich ist der gefundene Zucker kein Traubenzucker.

II. 0,9170 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz lieferten beim Spalten mit 1%iger H_2SO_4 im Erlenmeyer'schen Kolben auf freiem Feuer während einer Stunde 0,3135 g Sapogenin = 34,20% und 0,5756 g Glykose = 62,77%, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet. Polarimetrisch 0,475 g Traubenzucker = 51,80%.

III. 0,4609 g bei 110° getrockneter Substanz lieferten beim Spalten mit 1%iger HCl 0,154 g Sapogenin = 33,41%; 9 ccm der auf 100 ccm verdünnten Flüssigkeit enthielten 0,025 g Zucker; 100 ccm Zuckerflüssigkeit = 0,2778 g = 60,27% Zucker.

---

[1]) Chem. Ber. **19**, 6, 1886, p. 3218.

IV. 0,715 g Substanz gaben beim Spalten mit 1%iger H_2SO_4 innerhalb einer Stunde auf freiem Feuer 0,2230 g Sapogenin = 31,19% und 0,4386 g Glykose = 61,34%.

V. 0,710 g Substanz gaben beim Spalten mit 2%iger H_2SO_4 während einer Stunde auf freiem Feuer 0,2160 g Sapogenin = 30,42% und 0,4370 g Glykose = 61,59%.

VI. 0,3725 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz lieferten beim Spalten mit 2%iger H_2SO_4 im Erlenmeyer'schen Kolben auf freiem Feuer während einer Stunde 0,1125 g Sapogenin = 30,20% und 0,2290 g Glykose = 61,48%, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

VII. 0,3805 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz lieferten beim Spalten mit 2%iger H_2SO_4 im Erlenmeyer'schen Kolben auf freiem Feuer während einer Stunde 0,1238 g Sapogenin = 32,53% und 0,2358 g Glykose = 61,97%, titrirt nach Fehling und als Dextrose berechnet.

b) Spaltung des Quillajasapotoxins von Trommsdorff.

Ich bespreche zunächst einige Spaltungen bei gewöhnlichem Druck.

I. 1,057 g Sapotoxin lieferten 0,3085 g Sapogenin = 29,20% und 0,662 g Glykose = 62,63%. Polarimetrisch 0,40 g Zucker = 37,84%.

II. 0,379 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz lieferten beim Spalten mit 2%iger Salzsäure 0,1105 g Sapogenin = 29,80% und 0,2280 g Glykose = 60,20%, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

III. 1,795 g Substanz gaben beim Spalten mit 3%iger H_2SO_4 0,5935 g Sapogenin = 33,10%; 4,8 ccm der auf 100 ccm verdünnten Zuckerlösung reichten zur vollständigen Ausfällung des in 10 ccm Fehling'scher Lösung enthaltenen Kupfers eben aus. 4,8 ccm der Zuckerlösung enthielten 0,0495 g Traubenzucker; 100 ccm demnach 1,0417 g Zucker; d. h. 100 Theile Sapotoxin = 58,03 g Glykose. Polarimetrisch 41,28% Glykose.

IV. 0,5268 g Substanz lieferten beim Spalten mit 1%iger H_2SO_4 während 2 Stunden auf freiem Feuer 0,1665 g Sapogenin = 31,61% und 0,3165 g Glykose = 60,10%.

Ich komme nun zu den Spaltungen im zugeschmolzenen Rohr, welche im Kanonenofen vorgenommen wurden.

V. 0,3293 g Substanz lieferten beim Spalten mit 2%iger HCl während 4 Stunden bei 100—140° C. 0,0960 g Sapogenin = 29,12% und 0.1923 g Glykose = 58,40%, titrirt nach Fehling und als Dextrose berechnet.

VI. 0,4342 g Saponin lieferten beim Spalten mit 2%iger H_2SO_4 im Rohr während 6 Stunden bei 150° C. 0,1290 g Sapogenin = 29,31% und 0,125 g Glykose = 28,80%.

VII. 0,4342 g Saponin lieferten beim Spalten mit 2%iger H_2SO_4 im Rohr innerhalb 6 Stunden bei 150° C. 0,1310 g Sapogenin = 30,17% und 0,1289 g Glykose = 29,48%.

c) Spaltungen des Quillajasapotoxins von Kobert und Pachorukow.

0,9470 g bei 110° getrockneter und aschenfrei gerechneter Substanz lieferten bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre im Kanonenofen mit 2%iger H_2SO_4 innerhalb 8 Stunden bei einer Temperatur von 130—150° C. 0,2620 g Sapogenin = 27,67%. Der Zucker war zum grössten Theil zerstört, deshalb konnte eine Bestimmung desselben nicht vorgenommen werden. Die Flüssigkeit war intensiv rothbraun gefärbt.

Die umstehende Tabelle enthält eine Uebersicht der Ergebnisse. Welche Glykose vorlag, habe ich nicht eingehend untersucht; Traubenzucker war es, wie schon gesagt wurde, nicht.

Uebersicht der Ergebnisse meiner Spaltungsanalysen.

Nummer der Analyse	Benennung der Substanz	Wasser- u. aschenfreie Substanz	Sapogenin		Glykose titrirt mit Fehling'scher Lösung und als Dextrose gerechnet		Summe der Spaltungsproducte
		in g	in g	in %	in g	in %	
1	I. Saporubrin der Saponaria rubra	2.439	0,8010	32,84	1,533	64,90	97,74
2		0,917	0,3135	34,20	0,5756	62,77	96,97
3		0,4609	0,1540	33,41	0,2778	60,27	93,68
4		0,715	0,2230	31,19	0,4386	61,34	92,53
5		0,710	0,2160	30,42	0,4370	61,59	92,01
6		0,3725	0,1125	30,20	0,2290	61,48	91,68
7		0,3805	0,1238	32,53	0,2358	61,97	94,50
1	II. Sapotoxin von Trommsdorff	1,057	0,3085	29,20	0,662	62,63	91,83
2		0,379	0,1105	29,80	0,228	60,20	90,00
3		1,795	0,5935	33,10	1,0417	58,03	91,13
4		0,5268	0,1665	31,61	0,3165	60,10	91,71
5		0,3293	0,0960	29,12	0,1923	58,40	87,52
6		0,4342	0,1290	29,31	0,125	28,80	58,11
7		0,4342	0,1310	30,17	0,128	29,48	59,65
	III. Sapotoxin von Kobert u. Pachorukow	0,9470	0,2620	27,67	—	—	—

10. Elementaranalysen verschiedener Sapogenine.

a) Sapogenin von mehreren Darstellungen, erhalten beim Spalten des Saporubrins mit 1—4 %iger Säure im Erlenmeyer'schen Kolben bei gewöhnlichem Druck auf freiem Feuer, ergab bei der Elementaranalyse folgende Werthe:

I.

0.3625 g Substanz gaben
0,8415 g CO_2 = 0,2295 g C und
0,2505 g H_2O = 0,0278 g H.

II.

0,2965 g Substanz gaben
0,6915 g CO_2 = 0,1886 g C und
0,2090 g H_2O = 0,0232 g H.

III.

0,1909 g Substanz gaben
0,4416 g CO_2 = 0,1204 g C und
0,1305 g H_2O = 0,0145 g H.

IV.

0,2610 g Substanz gaben
0,6052 g CO_2 = 0,1650 g C und
0,1851 g H_2O = 0,0206 g H.

V.

0,4705 g Substanz gaben
1,0940 g CO_2 = 0,2984 g C und
0,3170 g H_2O = 0,0352 g H.

	Berechnet für $C_{17}H_{25}O_6$	Gefunden I.	II.	III.	IV.	V.	Im Mittel
C	62,77	63,31	63,31	63,39	63,22	63,43	**63,39 %**
H	7,69	7,68	7,83	7,63	7,89	7,49	**7,70 %**

b) Mein Sapogenin von mehreren Darstellungen, welches durch Spaltung des Saporubrins mit 4—10 %iger H_2SO_4 auf dem Dampfbade und freiem Feuer erhalten worden war, ergab folgende Werthe:

I.

0,2213 g Substanz gaben
0,5214 g CO_2 = 0,1422 g C und
0,1534 g H_2O = 0,0170 g H.

II.

0,2592 g Substanz gaben
0,6132 g CO_2 = 0,1672 g C und
0,1810 g H_2O = 0,0201 g H.

III.

0,310 g Substanz gaben
0,7328 g CO_2 = 0,1998 g C und
0,2253 g H_2O = 0,0250 g H.

IV.

0,3505 g Substanz gaben
0,8270 g CO_2 = 0,2255 g C und
0,2515 g H_2O = 0,0279 g H.

	Berechnet für $C_{18}H_{27}O_6$	Gefunden I.	II.	III.	IV.
C	63,72	64,26	64,51	64,47	64,35
H	7,96	7,75	7,76	8,07	7,97

	Mittel nur aus diesen 4 Analysen	Mittel aus diesen und den vorigen Analysen
C	**64,40**	**63,89** %
H	**7,89**	**7,79** %

c) Das Sapogenin von Trommsdorff ergab folgende Werthe:

I.

0,3002 g Substanz gaben
0,7765 g CO_2 = 0,2118 g C und
0,2380 g H_2O = 0,0264 g H.
C = 70,54 und H = 8,81 %.

II.

0,4805 g Substanz gaben
1,2540 g CO_2 = 0,3420 g C und
0,3825 g H_2O = 0,0425 g H.
C = 71,17 und H = 8,84 %.

III.

0,4186 g Substanz gaben
1,0760 g CO_2 = 0,2934 g C und
0,3344 g H_2O = 0,0372 g H.
C = 70,10 und H = 8,88 %.

	Berechnet für $C_{18}H_{27}O_4$	Gefunden I.	II.	III.	Im Mittel
C	70,36	70,54	71,17	70,10	**70,68** %
H	8,79	8,81	8,84	8,88	**8,84** %

d) Die Elementaranalyse des Sapogenins, welches durch Spaltung des Sapotoxins von Merck mit 10 %iger H_2SO_4 auf dem Dampfbade innerhalb 6 Stunden, darauf 6 Stunden auf freiem Feuer und endlich einmal im eingeschmolzenen Rohr im Kanonenofen bei 110—150° erhalten wurde, ergab Folgendes:

0,2106 g Sapogenin gaben
0,5420 g CO_2 = 0,1478 g C und
0,1664 g H_2O = 0,0185 g H.

	Berechnet für $C_{18}H_{27}O_4$	Gefunden
C	70,36	**70,18** %
H	8,79	**8,78** %

e) Das Sapogenin, mit 63,39 % Kohlenstoff 6 Stunden lang mit 10 %iger H_2SO_4 gekocht, wobei noch Zucker abgespalten wurde, gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0,280 g Sapogenin gaben
0,6890 g CO_2 = 0,1879 g C und
0,2135 g H_2O = 0,0237 g H.
C = 67,11 und H = 8,32 %.

f) Ein Sapogenin von Kobert, durch Spalten von Quillaja-Sapotoxin in verschlossenen Flaschen auf dem Dampfbade erhalten, gab folgende Zahlen:

0,2340 g Substanz gaben
0,5917 g CO_2 = 0,1614 g C und
0,1665 g H_2O = 0,0195 g H.
C = 68,97 und H = 8,38 %.

g) Ein Sapogenin, welches 2mal in zugeschmolzenem Rohr im Kanonenofen mit 2 %iger H_2SO_4 bei einer Temperatur von 100—160° gespalten wurde, ergab:

I.
0,2460 g Substanz gaben
0,6781 g CO_2 = 0,1849 g C und
0,2094 g H_2O = 0,0233 g H.
C = 75,12 und H = 9,45 %.

II.
0,2325 g Substanz gaben
0,6361 g CO_2 = 0,1735 g C und
0,1950 g H_2O = 0,0217 g H.
C = 74,62 und H = 9,33 %.

h) Ein Sapogenin, welches 3mal im Rohr gespalten resp. wenigstens erhitzt worden war, ergab Folgendes:

0,2060 g Substanz gaben
0,5725 g CO_2 = 0,1561 g C und
0,1818 g H_2O = 0,0202 g H.
C = 75,78 und H = 9,81 %.

i) Trommsdorff's Sapogenin, 2mal im Rohr gespalten, gab bei der Analyse folgende Werthe:

0,2290 g Substanz gaben
0,6050 g CO_2 = 0,1650 g C = 72,05 %
0,1900 g H_2O = 0,0211 g H = 9,22 %.

k) Das Trommsdorff'sche Sapogenin, 3mal im Rohr gespalten, lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

0,2264 g Substanz gaben
0,6262 g CO_2 = 0,1708 g C und
0,2004 g H_2O = 0,0223 g H.

	Berechnet für $C_{14}H_{22}O_2$	Gefunden i	Gefunden k	Im Mittel
C	75,70	75,79	75,40	**75,60** %
H	9,90	9,81	9,85	**9,83** %

Ein kohlenstoffreicheres Product habe ich nicht bekommen können.

Im Ganzen schwanken die Werthe für Kohlenstoff zwischen 63,38 und 75,79 % und die für Wasserstoff zwischen 7,70 und 9,90 %. Diese enormen Verschiedenheiten der Ergebnisse der doch gleichartig angestellten Analysen können unmöglich auf Fehlern beruhen, sondern scheinen mir zu beweisen, dass es je nach der Art und der Intensität der Spaltung verschiedene Sapogenine giebt; aus denen mit niedrigem Kohlenstoffgehalt lässt sich durch weiteres Spalten noch Zucker gewinnen, aus denen mit fast 76 % Kohlenstoff aber nicht mehr. Wir wissen, dass auch für die Spaltung der Digitalisglykoside ganz ähnliche Verhältnisse bestehen.

Tabellarische Zusammenstellung der mittleren Werthe der Analysen der Sapogenine.

Gruppe	C	H	Formel
a	63.39	7,70	$C_{18}H_{27}O_6$
b	64,40	7,89	$C_{18}H_{27}O_6$
c	70,68	8.84	$C_{18}H_{27}O_4$
d	70,18	8,78	$C_{18}H_{27}O_4$
e	67,11	8,32	?
f	68.97	8,38	?
g	74.87	9,39	?
h	75,78	9.81	$C_{14}H_{22}O_2$
i	75,70	9,90	$C_{14}H_{22}O_2$
k	75,79	9,81	$C_{14}H_{22}O_2$

Die zuerst sich abspaltenden Sapogenine enthalten noch relativ viel Sauerstoff, die zuletzt gewonnenen aber nur noch sehr wenig. Erstere sind als Zwischenstufen der Spaltung anzusehen, können aber natürlich trotzdem chemisch einheitlich zusammengesetzte Substanzen sein.

11. Eigenschaften des bei intensiverer Spaltung entstehenden Sapogenins.

In Wasser ist es unlöslich, leicht löslich dagegen ist es in starkem, am leichtesten in absolutem Alkohol, denn eine Lösung, die in 100 ccm 17,2 g Sapogenin (mit 71 % C) enthält, ist lange noch nicht gesättigt. Schwer löslich ist dieses Sapogenin in verdünntem Alkohol, indem 100 ccm 80 %iger Alkohol nur 2,74 g davon lösen. Es ist ferner in verdünnten Alkalien löslich, aber nur im frisch gefällten Zustand; denn durch starkes Trocknen wird es darin fast unlöslich. Weiter ist es in Aether, Chloroform, Methylalkohol und Eisessig löslich. Es besteht durchweg aus mikroskopisch kleinen farblosen Krystallnadeln, die einen Schmelzpunkt von 248—250 ° haben.

12. Molekulargewichtsbestimmungen.

Die in Eisessig gelösten Sapogenine wurden nach der Gefriermethode von Raoult untersucht.

a) Das Sapogenin $C_{18}H_{27}O_6$.

m_ν	$t_1 - t_0$	$\frac{t_1 - t_0}{m_\nu}$	M
5,488	0,65	0,1184	326

b) Das Sapogenin $C_{18}H_{27}O_4$

m_ν	$t_1 - t_0$	$\frac{t_1 - t_0}{m_\nu}$	M
7,761	1,029	0,1326	291

Gefunden nach Raoult für		Berechnet für	
$C_{18}H_{27}O_6$	$C_{18}H_{27}O_4$	$C_{18}H_{27}O_6$	$C_{18}H_{27}O_4$
327	291	339	307

Die Formeln $C_{18}H_{27}O_6$ und $C_{18}H_{27}O_4$ sind danach also nicht zu verdoppeln.

Eine Molekulargewichtsbestimmung des vollständig gespaltenen Sapogenins habe ich nicht vorgenommen, weil eine dazu genügende Menge Substanz mir nicht zu Gebote stand. Nach den obigen beiden Bestimmungen zu urtheilen, wird die Formel für das vollständig gespaltene Sapogenin $C_{14}H_{22}O_2$ ebenfalls nicht zu verdoppeln sein.

13. Vergleich meiner Sapogenine mit denen anderer Autoren.

Es mögen hier zum Vergleich die Formeln der Sapogenine und analoger Substanzen anderer Autoren dienen:

Rochleder gab seinem Sapogenin die Formel $C_{14}H_{22}O_2$;
Barth und Herzig ihrem Sapogenin $C_{14}H_{22}O_3$;
Funaro dem Saporetin $C_{20}H_{32}O_7$;
Schiaparelli dem Saponetin $C_{40}H_{66}O_{15}$;
Kiliani dem Digitonin $C_{15}H_{24}O_3$;
Greenish dem Melanthigenin $C_{14}H_{23}O_2$;
Mutschler dem Cyclamiretin $C_{15}H_{22}O_2$.

Ich habe gefunden für:

Parigenin der Sarsaparille $C_{14}H_{23}O_2$;
Sarsasapogenin der Sarsaparille $C_{14}H_{23}O_2$;
Sapogenin der Saponaria rubra $C_{14}H_{22}O_2$.

Das Sapogenin von der Formel $C_{14}H_{22}O_2$ habe ich wiederholt im eingeschmolzenen Rohr weiter zu spalten versucht; aber vergeblich. Es ist eben das Endproduct der Spaltung. Wir sehen, es ist dieselbe Formel, welche Rochleder dem Sapogenin schon vor Jahrzehnten gegeben hat.

14. Tabelle der procentischen Zusammensetzung der verschiedenen analysirten Saponinsubstanzen.

Substanz	Autor	C	H	O
Saponin der Rad. Saponariae rubrae, d. h. Saporubrin	Overbeck	46.82	7,29	45,89
	Bolley	48.58	6.75	44,67
	Christophsohn	54.52	8,33	37,15
	Schiaparelli	52,65	7,36	39,99
	Schulz	53,24—53,85	7,12—7,14	39,64—39,01
Saponin der levant. Seifenwurzel, d. h. lev. Sapotoxin	Bussy	51,00	7,40	41,60
	Rochleder nach Schwarz	52,54	7,23	40,23
	Rochleder nach Schwarz	53,20	7,64	39,16
	Rochleder nach v. Payer	52,77	7,44	39,77

Substanz	Autor	C	H	O
Sapotoxin der levant. Seifenwurzel	Natanson	52,46	7,13	40.41
	Christophsohn	54,28	8,32	37,39
	Kruskal	49,79	6,88	43.33
Saponin der Samen von Agrostemma Githago d. h. Agrostemma-Sapotoxin	Crawfurd	50,72	7,44	41,84
	Natanson	49,85	7,40	42,75
	Christophsohn	54,45	8.36	37,19
	Kruskal	49,98	7,02	43,00
Saponine der Rad. Sarsaparillae d. h. Parillin, Sarsasaponin und Smilasaponin	Henry	62,80	9,80	27,40
	Peterson	62,80	9,40	27,80
	Poggiale	62,30	8,70	29.00
	Klunge	62,61	8,88	28,51
	F. A. Flückiger	60,40	9,00	30,60
	Klunge unter Flückiger	56,40—57,66	8,27—8,30	—
	Schulz Parillin	60,43	8.37	31,20
	Schulz Sarsasaponin	57,07	8,09	34,84
	Schulz Smilasaponin	55,40	7,44	37,16
Melanthin der Samen von Nigella sativa	H. G. Greenish	62,43	9,07	28,50
	Schulz (H.G.Greenish's Präparat)	62,37	8,57	—
Digitonin der Digitalisblätter	Schmiedeberg	53,20	7,60	39,20
	Paschkis	55,32	7,48	37,20
	Kiliani	55,60	7,70	36,70
Saponin der Quillajarinde	Christophsohn	54,43	8,24	37,33
	Ed. Stütz	54,70	7,40	37,90
Quillajasäure	Kobert	54,31	7,07	38,62
	Kruskal	55,46	7,34	37,21
Quillajasapotoxin von Kobert	Kobert	50,2—52,0	6,3—6,8	43,5—41.2
	Kobert	51,5—52,1	7,3—7,5	41,2—40,4
Quillajasapotoxin von Merck	Kruskal	49,96	6,76	43,28
Cyclamin	de Lucca	54,50	9,10	36,40
	Mutschler	55,49	7,83	36,68
Chamälirin	Kruskal	55,02	8,24	36,74
Sapindus-Sapotoxin	Kruskal	50,79	7,34	41.87
Saponine der Senegawurzel	Quévenne	55.70	7,52	36,77
	Bolley	53,58	6,23	40.19
	Funaro	54,13	7,45	38,42
	Schulz I	53,18	6,84	39,98
	Schulz II	57,95	7,32	34,73
Senegin Merck	Kruskal	51,81	7,34	40,85
Saponin aus Yucca filamenta, darg. von Arthur Meyer	Schulz	58,60	8,31	33,09
Saponin aus Herniaria glabra, darg. von Dr. Herzig	Schulz	54,70	7,04	38,26
Assamin aus dem Assamthee	W. G. Boorsma	52,99—53,36	7,21—7,26	—

14. Substanzen, deren procentische Zusammensetzung zu der von Prof. Kobert für die Saponine aufgestellten Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ passt.

n = 17 $C_{17}H_{26}O_{10}$; C = 52,31; H = 6,67; O = 41,02 %.

1. Saponin von Rochleder und Schwarz.
2. Senegin Merck von Kruskal.
3. Quillajasapotoxin Merck von Kruskal
4. Sapindussapotoxin von Kruskal
5. Levantisches Sapotoxin von Kruskal
6. Kornradensapotoxin von Kruskal

} unter Kobert.

n = 18 $C_{18}H_{28}O_{10}$; C = 53,46; H = 6,93; O = 39,61 %.

1. Saponin von Rochleder und v. Payer.
2. Digitonin von Schmiedeberg.
3. Saponin der Saponaria rubra nach Schiaparelli.
4. Saporubrin der Saponaria rubra nach Schulz.
5. Senegin von Schulz.
6. Assamin von W. G. Boorsma.

n = 19 $C_{19}H_{30}O_{10}$; C = 54,54; H = 7,18; O = 38,28 %.

1. Saponin von Ed. Stütz.
2. Quillajasäure von Kobert nach Merck.
3. Saponin von Christophsohn.
4. Polygalasäure von Funaro.
5. Herniariasaponin nach Schulz. Vergl. Seite 111.

n = 20 $C_{20}H_{32}O_{10}$; C = 55,56; H = 7,41; O = 37,03 %.

1. Cyclamin von Mutschler.
2. Digitonin von Paschkis und Kiliani.
3. Quillajasäure Merck nach Kruskal.
4. Smilasaponin nach Schulz.

n = 22 $C_{22}H_{36}O_{10}$; C = 57,39; H = 7,83; O = 34,78 %.

1. Sarsasaponin von Schulz.
2. Ein Bestandtheil der Senegawurzel von Schulz.

n = 24 $C_{24}H_{40}O_{10}$; C = 59,02; H = 8,20; O = 32,78 %.
Yuccasaponin von Schulz. Vergl. Seite 110.

n = 26 $C_{26}H_{44}O_{10}$; C = 60,43; H = 8,37; O = 31,20 %.
Parillin von Schulz.

n = 29 $C_{29}H_{50}O_{10}$; C = 62,37; H = 8,96; O = 28,67 %.
Melanthin von H. G. Greenish.

Ich will gern zugeben, dass über die Formeln einzelner dieser Substanzen das letzte Wort noch nicht gesprochen ist, und dass namentlich die Glykoside der Senega durchaus einer neuen Untersuchung bedürfen; aber so viel scheint mir aus obiger Zusammenstellung doch hervorzugehen, dass die Formel $_nH_{2n-8}O_{10}$ in der That der allgemeine Ausdruck der für viele Saponinsubstanzen durch die Elementaranalyse gefundenen Werthe ist.

16. Vergleich der Spaltungsanalysen anderer Autoren mit den meinigen, wobei die Glykose nach Fehling als Dextrose bestimmt wurde.

Benennung der Substanz	Autor	Spaltungsproducte in %	
		Sapogenin	Glykose
Saponin der Quillajarinde	Christophsohn	36,00	63,60
Saponin der levant. Seifenwurzel	Christophsohn	35,50	64,05
Saponin der Saponaria rubra	Christophsohn	35,90	63,30
Saponin der Saponaria rubra	Schiaparelli	54,13	49,58
Saponin der Kornradesamen	Christophsohn	35,90	63,60
Quillajasäure	Kobert	33,30	56,78
Quillajasäure	Kruskal	24,17	56,70
Levant. Sapotoxin	Kruskal	23,30	55,98
Sapindussapotoxin	Kruskal	24,88	57,87
Senegin Merck	Kruskal	25,47	53,59
Senegin	Funaro	54,24	50,85
Digitonin	Kiliani	43,78	62,50
Melanthin	Greenish	55,60	45,40
Cyclamin	Klinge	65,38	20,07
Cyclamin	Mutschler	35,58	50,32
Cyclamin	Tufanow	41,13	41,06
Cyclamin	Tufanow	38,51	61,13
Cyclamin	Tufanow	37,61	59,98
Parillin	Schulz	68,54—50,32	31,44—49,96
Sarsasaponin	Schulz	54,73—38,05	37,66—50,10
Smilasaponin	Schulz	38,63—36,25	46,18—45,85
Saporubrin	Schulz	30,20—34,20	61,48—64,90

17. Prüfung der aus dem Saporubrin abgespaltenen Glykose.

1 Theil Saporubrin wurde in 100 Theilen Wasser gelöst, 6 Theile concentrirter H_2SO_4 zugefügt und das Gemisch 8 Stunden hindurch am Rückflusskühler gekocht. Die Flüssigkeit färbte sich bei der Spaltung gelblich. Nachdem die Säure durch Baryumcarbonat beseitigt worden war, wurde die Flüssigkeit eingedampft und im Vacuum über H_2SO_4 bei 60° bis zum constanten Gewicht getrocknet. Es resultirte eine gelbliche bis bräunliche zähe Masse, die schwach süsslich-bitterlich schmeckte und mit Hefe fast gar nicht in Gährung überging. In Methylalkohol war sie ziemlich schwer löslich und schied sich aus dieser Lösung beim Erkalten amorph aus. Das specifische Drehungsvermögen (Rotationsvermögen) berechnete sich aus folgenden Daten nur auf + 23,67°.

$$p = 1{,}69$$
$$a = +0{,}81$$
$$l = 2$$
$$(\alpha)_D = \frac{100 \cdot a}{l \cdot p}$$
$$(\alpha)_D = +23{,}67.$$

Zur Prüfung auf das Rotationsvermögen des zuckerhaltigen Rückstandes wurden 1,69 g desselben (aschenfrei berechnet) in 100 ccm

Wasser gelöst, wovon 50 ccm = 0,845 g Zucker, die auf ein Volumen von 200 ccm gebracht worden waren, zur Zuckerbestimmung nach Fehling verwandt wurden.

15,4 ccm dieser verdünnten Zuckerlösung = 0,065 g Zucker reichten zur vollständigen Ausfällung des in 10 ccm enthaltenen Kupfers eben aus. Diese Kupfermenge, welche durch 0,05 g Traubenzucker gefällt werden würde, wird durch 0,065 g des Sapotoxinzuckers niedergeschlagen; daraus folgt, dass sowohl das Reductions- als auch das Rotationsvermögen kleiner als das des Traubenzuckers ist. Natürlich bezieht sich dies auf die ganze Zuckermasse, die auch Zersetzungsproducte der Glykose enthält.

Das nach E. Fischer dargestellte Phenylglucosazon schmolz zwischen 165—170°.

18. Spaltungsformel.

Eine glatte Spaltungsformel für das Saporubrin, welche den erhaltenen Spaltungsproducten entsprechen würde, habe ich nicht aufstellen können.

Nach Hesse[1]), der dem Saponin, welches er für eine einheitliche Substanz hält, die Formel $C_{32}H_{52}O_{17}$ gegeben hat, verlaufen die Spaltungen derselben folgendermassen:

I. $2C_{32}H_{52}O_{17} + 6H_2O = 2C_{14}H_{22}O_2 + 6C_6H_{12}O_6$ (Rochleder).
Sapogenol 31,36 % + 76,27 % Glykose.

II. $2C_{32}H_{52}O_{17} + 5H_2O = C_{34}H_{53}O_9 + 5C_6H_{12}O_6$ (Christophsohn).
Sapogenin 42,73 % + 63,56 % Glykose.

III. $2C_{32}H_{52}O_{17} + 5H_2O = C_{40}H_{66}O_{15} + 4C_6H_{12}O_6$ (Schiaparelli).
Saponetin 55,51 % + 50,85 % Glykose.

IV. $2C_{32}H_{52}O_{17} + 4H_2O = 2C_{20}H_{32}O_{17} + 4C_6H_{12}O_6$ (Funaro).
Saporetin, Senegenin 50,85 % + 54,23 % Glykose.

Vollständig wird die Substanz nur nach Formel I gespalten, die übrigen Spaltungsproducte (Sapogenin, Saponetin und Saporetin) sind Sapogenole + einem Zuckerrest. Ich habe die Spaltung theils nach Formel I, theils nach Formel II ausgeführt.

Ed. Stütz specificirt die Formel des Saponins der Quillajarinde folgendermassen:

$$C_{19}H_{25}(OH)_5 . O_2O_3.$$

Fünf Sauerstoffatome sind nach ihm in Form von Hydroxyl in demselben enthalten, zwei weitere in Form von Sauerstoff, der mit seinen beiden Affinitäten an Kohlenstoff gebunden ist. Ueber die Natur der letzten Sauerstoffcomplexe weiss obiger Autor nichts Bestimmtes anzugeben.

Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid werden zuerst die fünf Hydroxylwasserstoffatome durch Acetyl ersetzt, sodann fügt sich

[1]) Annalen der Chemie Bd. **261**, Heft 3, 1891.

aber zu zwei weiteren Sauerstoffen, erst dem einen und später zu dem anderen, je ein Molekül Essigsäureanhydrid in analoger Weise, wie dieses sich zu Aldehyd und zu Aethylenoxyd fügt.

Ed. Stütz hat nach der einen Bestimmungsmethode der Essigsäure seines acetylirten Saponins (Quillajasaponin) drei, nach der anderen (acidimetrisch), wie schon erwähnt, fünf alkoholische Hydroxylgruppen constatirt.

Ich habe vermittelst der Benzoylverbindung (siehe dort) im Saporubrin auch drei alkoholische Hydroxyle bestimmen können.

19. Quantitative Bestimmung des Saporubringehaltes der Saponaria rubra.

Diese wurde nach der Methode von Christophsohn ausgeführt, modificirt von Prof. Dragendorff[1]) und benutzt auch von Kruskal.

5,0 g Saponaria rubra gaben 0,4430 g bei 110° getrocknetes Saponinbaryt. Nach dem Glühen blieben 0,2705 g Asche, bestehend aus $BaCO_3$.

$$0{,}4430 - 0{,}2705 = 0{,}1725 \text{ g Saporubrin} = 3{,}45\ \%.$$

B. Pharmakologischer Theil.

Ueber die Wirkung der verschiedenen Saponinsubstanzen haben in letzter Zeit einige Schüler von Prof. Kobert, nämlich Pachorukow, Atlas, Tufanow und Kruskal sehr eingehende Studien angestellt, die man im ersten und sechsten Bändchen dieser Institutsarbeiten verzeichnet findet. In denselben ist auch die Literatur aufs Ausführlichste besprochen, so dass ich auf dieselbe nicht einzugehen brauche.

Durch zahlreiche und sorgfältige Versuche haben obige Forscher gezeigt, dass die Saponinkörper verschiedener Abstammung ungleich stark auf den thierischen Organismus einwirken und deshalb vom pharmakologischen Standpunkte nicht für identisch erklärt werden können, selbst wenn die chemischen Formeln identisch zu sein scheinen. Im Nachfolgenden werde ich in aller Kürze die Versuche wiedergeben, welche ich mit gütiger Beihülfe von Herrn Prof. Kobert mit meinem Saporubrin ausgeführt habe.

1. Wirkung des Saporubrins bei intravenöser Application.

Versuch I. Einer Katze von 2800 g Gewicht wurde am 16. II. 4 h. in die Vena jugularis 0,01 g Saporubrin injicirt; d. h. **3,6 mg** pro Kilo Körpergewicht. Gleich nach der Vergiftung keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten des Thieres.

---

[1]) G. Dragendorff, Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzentheilen. Göttingen 1882, p. 66; vergl. auch Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874, p. 42.

16. II. 6 h. Durchfall, Apathie und Schlafsucht.
7 h. Starke Schwäche.
12 h. Nachts tritt der Tod ein, also nach 8 Stunden.

Sectionsbefund. Darm durchweg blass, nirgends eine Spur von Entzündungserscheinungen und nirgends gelbe (icterische) Verfärbungen. Unter dem Endocard des linken Ventrikels sehr zahlreiche und sehr ausgedehnte Blutaustritte, während der Vorhof davon frei ist. Niere nicht auffallend verändert. Blutiger Harn wurde nicht wahrgenommen; die Blase war leer.

Versuch 2. Es wurde einem Kater von 2380 g am 25. II. 11 h. in die Vena jugularis 0,005 g Saporubrin injicirt, d. h. **2,1 mg** pro Kilo Körpergewicht. In den ersten Stunden danach nichts Bemerkenswerthes.

25. II. 2 h. Das Thier verweigert die Aufnahme von Nahrung, ist matt und traurig.
4 h. Apathisch und schläfrig.
7 h. Starke Schwäche.

Das Thier stirbt über Nacht, also nach etwa 16 Stunden. Der bis dahin gelassene Harn war nicht blutig.

Sectionsbefund. Harn gelb. Niere nicht verändert. Milz zeigt ein gefleckte Aussehen, ist aber nicht auffällig vergrössert; die Flecken entsprechen kleinen Blutaustritten in die Gewebe, namentlich dicht unter der Kapsel. Von Entzündung oder sonstigen schweren Veränderungen des Darmes keine Rede. Von aussen sieht er durchweg blass aus. Nach dem Eröffnen erweist sich der Dickdarm auch innen ganz blass. Dünndarm am unteren Ende etwas geröthet und die Plaques geschwellt. Magen ganz blass. Auf der Lunge mehrere subpleurale Ekchymosen unter der Pleura pulmonalis.

Versuch 3. Ein grosser Hofhund von 24200 g erhält am 27. II. 10 h. in die Vena jugularis 0,05 g Saporubrin, d. h. **2,1 mg** pro Kilo Körpergewicht. Während des ganzen Tages blieb das Thier anscheinend normal. Am 28. gegen Morgen, also ca. 16 Stunden nach der Vergiftung, fand man es jedoch im Käfig todt vor. Es war weder Durchfall noch Blutharnen beobachtet worden.

Sectionsbefund. Harnblase mit gelbem, eiweisshaltigem Urin gefüllt. Die Blasenschleimhaut etwas geröthet. Dickdarm auf der Höhe der Falten stark geröthet, ebenso die Ileocöcalklappe. Dünndarm namentlich in der oberen Hälfte geröthet. Die Schleimhaut derselben durch Injection und Oedem verdickt und gelockert, so dass sie sich abstreifen lässt. Magenschleimhaut an manchen Stellen gleichfalls geröthet. Im Herzen keine Veränderungen. In der Niere auch nicht.

Versuch 4. Es wurde einer Katze von 2490 g in die Vena jugularis 0,004 g Saporubrin injicirt, d. h. **1,7 mg** pro Kilo Körpergewicht. Den Tag über nichts Abnormes am Thier zu bemerken.

29. II. Das Thier nimmt nur spärlich Nahrung an und ist somnolent und apathisch.
1. III. Status idem.
2. III. Katze erholt sich und nimmt wieder Nahrung an.
3. III. Katze vollständig erholt.

Versuch 5. Derselben Katze wurden nur 0,0025 g Gift in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. **1 mg** pro Kilo Katze. Es traten gar keine Krankheitserscheinungen auf.

Diese Versuche zeigen, dass das Saporubrin für Katzen und Hunde bei etwa 2 mg pro Kilo Körpergewicht tödtlich wirkt. Die Wirkungsart schliesst sich in mancher Beziehung sehr eng der der Quillajasäure und des Sapotoxins an, während sie sich von der der Sarsaparillengifte und des Cyclamins durch das Fehlen der Hämoglobinurie und des Durchfalles wesentlich unterscheidet. Die Darmveränderungen sind selbst bei tödtlicher Dose geringfügig; die Niere ist — wenigstens der makroskopischen Untersuchung nach — gar nicht verändert. Dass sie mikroskopische Veränderungen zeigt, ist sehr unwahrscheinlich, da Abnormitäten von Seiten des Harnes fehlen.

2. Wirkung des Saporubrins bei Application per os.

Versuch 6. Einer Katze von 5600 g wurden 0,56 g Saporubrin, in 100 g Wasser gelöst, mittelst einer Sonde in den Magen geführt, d. h. **100 mg** pro Kilo Körpergewicht. Kurze Zeit nach der Application trat starkes Erbrechen ein, welches sich mehrere Male wiederholte. Nach dem Erbrechen wurde die Katze aber binnen einiger Stunden wieder ganz wohl und munter.

Versuch 7. Es wurde dieser Versuch an derselben Katze mit einer ebenso grossen Dosis, d. h. mit **100 mg** pro Kilo Thier wiederholt. Nach der Einführung des Giftes erbrach die Katze wieder; weitere Krankheitserscheinungen traten aber auch diesmal nicht ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Saporubrin der Saponaria rubra per os eingeführt bei brechfähigen Thieren baldiges Erbrechen verursacht, aber gar nicht oder fast gar nicht zur Resorption kommt. Selbst bei zweimaligem Eingeben sehr erheblicher Dosen kommt es zu keiner anderen Störung. Die Beimischung der Radix Saponariae rubrae zum Holzthee, wie sie in Russland noch jetzt üblich ist, dürfte daher wohl im Stande sein, die nauseosen Wirkungen dieses Thees erheblich zu steigern, ohne im Uebrigen giftig zu wirken. Ich habe mich schon in der Arbeit über die Sarsaparille dahin ausgesprochen, dass alle Volksmittel gegen Syphilis in dieser Weise wirken, d. h. die Mundschleimhaut mild reizen und Speichel treiben, eventuell zu Uebelkeit und Erbrechen Anlass geben. Von der rothen Seifenwurzel gilt dies eben auch. Ob eine derartige Medication pharmakologisch richtig ist, überlasse ich gern den Herren Klinikern zu entscheiden.

3. Wirkung des Saporubrins bei subcutaner Application.

a) Bei Kaltblütern.

Versuch 8. Einem Frosch von 52 g wurde am 2. III. 12 h. 30 m. **0,02 g** Saporubrin in den Rückenlymphsack eingespritzt.

2. III. 1 h. Beim Kneifen in den Rücken reagirt der Frosch nicht mehr.
2 h. Auf den Rücken gelegt, kehrt er nur langsam in seine frühere Lage zurück.
3 h. Jetzt verträgt der Frosch die Rückenlage und macht selbst auf starke Reize hin nur träge Bewegungen.
5 h. Der elektrische Strom auf die Haut über dem Rücken wirkt nicht mehr, wohl aber noch bei Aufsetzen der Elektroden auf die Haut der Extremitäten. Herz steht still. Der Strom auf das Herz direct gebracht, brachte dasselbe zum einmaligen Zucken, aber nicht wieder zum Schlagen.

Sectionsbefund. Nirgends besondere Veränderungen.

Versuch 9. Ein Frosch von 48 g bekommt **0,01 g** Saporubrin unter die Haut gespritzt.

Nach 4 Tagen starb das Thier. Symptome wie beim vorherigen Frosch.

Sectionsbefund. Ansammlung von blutigem Schleim an der Uebergangsstelle vom Schlunde zum Oesophagus, ebenso auch im Magen. Das Blut ist zum Theil in Methämoglobin übergegangen.

b) An Warmblütern.

Versuch 10. Einer Katze von 2800 g wurde am 5. III. 10 h. 3,0 bacterienfreie Saporubrinlösung unter die Rückenhaut gespritzt, welche 0,1 Saporubrin enthält. Das Thier erhält also **35 mg** pro Kilo Körpergewicht.

6. III. Katze traurig und frisst sehr ungern, sonst keine Veränderungen.
7. III. Die Injectionsstelle wird empfindlich.
8. und 9. III. Die Injectionsstelle wird sehr schmerzhaft. Das Thier liegt im Käfig immer zusammengekauert und schläft.
10. III. Status idem.
11. III. Die Anschwellung unter der Haut an der Injectionsstelle und Umgegend derselben nimmt zu.
12. III. Am Bauch und der Brust tritt ein grosser eiternder Abscess zu Tage, der dem Thiere Schmerzen verursacht. Die Katze wurde daher getödtet. Sectionsbefund der inneren Organe negativ.

Dieser Versuch zeigt, dass das Saporubrin wie das Sapotoxin der Kornrade, wie das der Quillajarinde und das der weissen Seifenwurzel im Unterhautbindegewebe von Warmblütern local irritirend wirkt, selbst wenn es durch Kochen vorher sterilisirt worden ist. Bei Fröschen dagegen kommt solche Eiterung nicht zu stande. Während weiter bei Fröschen Resorption und tödtliche Wirkung eintritt, scheint bei Warmblütern die Resorption sehr gering zu sein, denn Allgemeinerscheinungen und Fernewirkungen specifischer Art treten nicht auf.

4. Wirkung auf das Herz.

Die Wirkung des Saporubrins wurde am Apparate von Williams und an Fröschen, bei denen durch einen Fensterschnitt das Herz freigelegt war, geprüft.

a) Durchströmung des ausgeschnittenen Froschherzens am Williams'schen Apparat.

Versuch II. Es wird ein Froschherz in der von Williams angegebenen Weise präparirt und an den Apparat angebracht. In dem nachstehenden Protocolle bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulsschläge in der Minute, Q. die Menge des pro Minute in das Reservoir zurückgeschafften Blutes in Cubikcentimetern. Der Apparat war mit einer Mischung aus 30 ccm Rinderblut + 20 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung gefüllt.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
1 h. 4 m.	34	4,5	Herzschläge stark und regelmässig.
6 m.	33	4,4	
8 m.	34	4,4	
10 m.	34	4,5	
11 m.	34	4,5	
13 m.	34	5,0	1 mg Saporubrin zugesetzt. Concentration des Giftes also 1 : 50 000.
15 m.	34	6,2	
17 m.	36	6,3	
19 m.	36	6,3	
20 m.	35	5,5	
24 m.	35	5,5	
27 m.	36	5,5	
29 m.	36	5,6	
30 m.	36	6,0	
32 m.	36	6,2	
33 m.	36	6,2	Noch 1 mg Saporubrin zugesetzt. Concentration des Giftes also 1 : 25 000.
34 m.	36	6,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
1 h. 37 m.	37	6,5	
38 m.	38	8,5	
40 m.	38	8,5	
42 m.	38	8,4	
43 m.	38	8,5	
45 m.	38	8,4	
46 m.	38	8,2	
48 m.	38	8,3	
50 m.	38	8,0	
51 m.	38	8,0	Noch 1 mg Saporubrin zugesetzt. Concentration des Giftes also 1 : 16 700.
52 m.	38	8,0	
54 m.	38	7,5	Das Herz zieht sich mehrere Male unregelmässig zusammen; es bleibt in der Diastole zeitweise beinahe stehen; dann dehnt es sich wieder gewaltig aus.
55 m.	38	8,2	
57 m.	39	8,3	
58 m.	38	8,0	
2 h. — m.	38	8,0	Einzelne Herzschläge schwach, andere dafür desto stärker. Frequenz meist unregelmässig.
2 m.	38	8,2	
3 m.	38	8,3	
5 m.	39	8,0	
6 m.	38	8,2	Dauernd unregelmässige Pulsschläge: auf einige schnelle Schläge folgen mehrere langsame.
10 m.	39	8,3	
11 m.	39	8,3	
12 m.	39	8,3	
13 m.	—	—	Noch 1 mg Saporubrin. Concentration des Giftes also 1 : 12 500.
15 m.	38	8,0	
16 m.	38	8,2	
18 m.	39	8,2	
20 m.	39	7,8	
21 m.	40	3,0	Ventrikel stehen still; Vorkammern schlagen weiter.
23 m.	33	1,5	
25 m.	33	1,3	
27 m.	31	1,2	Eine Vorkammer steht still; die andere schlägt sehr langsam.
29 m.	30	1,0	
30 m.	28	0,9	
34 m.	27	1,5	
39 m.	14	0,5	
40 m.	14	0,5	Das Herz wird mit unvergifteter Blutkochsalzmischung durchströmt.
3 h. — m.	14	0,8	
15 m.	14	1,0	
35 m.	14	1,2	
36 m.	14	1,2	Die Herzthätigkeit ist wieder regelmässig geworden und kräftigt sich allmählig.
37 m.	15	1,4	
38 m.	16	1,5	
40 m.	15	1,4	Dasselbe Giftblut wie 2 h. 13 m. fliesst wieder durch das Herz, und es wird noch 1 mg Saporubrin : 50 ccm zugemischt. Concentration 1 : 10 000.
41 m.	—	—	
42 m.	15	1,2	
43 m.	15	1,2	Das Herz fängt an zu bluten.
48 m.	15	1,0	Auf zwei Schläge der Vorhöfe kommt ein Herzschlag.
49 m.	15	1,0	
50 m.	15	1,0	Noch 1 mg Saporubrin : 50 ccm Blutmischung. Conc. 1 : 8333.
54 m.	14	0,9	
56 m.	14	0,8	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 2 m.	14	0,5	
6 m.	14	0,6	
10 m.	14	0,8	
16 m.	15	0,7	
30 m.	16	0,4	
35 m.	16	0	Das Herz blutet stark.
40 m.	17	0	
45 m.	14	0	
5 h. — m.	10	0	
5 m.	9	0	
10 m.	8	0	Der Versuch wird abgebrochen, da der Tod des Herzens demnächst zu erwarten ist.
15 m.	8	0	

Dieser Versuch zeigt, dass bei einer Concentration von 1 : 50 000 das Saporubrin eher steigernd als herabsetzend auf die Herzthätigkeit wirkt. Noch bei einer Concentration unseres Giftes von 1 : 25 000 schlägt das Herz fast normal. Bei 1 : 16 700 wird die Thätigkeit zwar unregelmässig, aber die Leistung ist noch ziemlich gross. Erst bei 1 : 12 500 geht die Leistung enorm herab. Ein Absterben erfolgt bei 1 : 8333. Damit scheint mir der Beweis erbracht, dass das Saporubrin der Saponaria rubra ein Herzgift wie die anderen Saponinsubstanzen auch ist. Die Giftwirkung macht sich bei grosser Verdünnung als Reizwirkung geltend.

b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Die Frösche werden zu diesen Versuchen auf ein Brettchen gebunden und theils mit einem Tropfen einer sehr verdünnten Lösung von Curare curarisirt, theils auch ohne sie zu curarisiren benutzt. Das Herz wurde möglichst ohne Blutung durch einen Fensterschnitt freigelegt und die Lösungen von Saporubrin in den Oberschenkel injicirt.

Mögen hier wenigstens zwei derartige Versuche angeführt sein. T. = Zeit; P = Puls pro Minute.

Versuch 12

am curarisirten Frosch.

T.	P.
Anfang.	34
Nach 5 m.	33
10 m.	34
30 m.	34
Injection von 0,02 g Saporubrin nicht in den Rückenlymphsack, sondern in einen Unterschenkel.	
Nach 25 m.	34
1 St. 5 m.	32
1 St. 30 m.	23
2 St. — m.	20
3 St. 10 m.	18
4 St. 15 m.	16

Versuch 13

am nicht curarisirten Frosch.

T.	P.
Anfang.	39
Nach 5 m.	38
10 m.	38
20 m.	38
Injection von 0,02 g Saporubrin nicht in den Rückenlymphsack, sondern in einen Unterschenkel.	
Nach 10 m.	40
15 m.	39
25 m.	37
35 m.	34
45 m.	28
50 m.	23

T.	P.
Nach 6 St. 30 m.	10
7 St. 10 m.	10
7 St. 30 m.	Stillstand des Herzens. Bei dem nicht curarisirten Thiere erfolgt er bereits nach 6 St. 40 m.

T.	P.
Nach 55 m.	18
1 St. — m.	18
2 St. 5 m.	14
2 St. 35 m.	14

Thier losgebunden: es bewegt sich lebhaft. Das Bein jedoch, in welches die Injection gemacht worden war, wird nicht angezogen, sondern dauernd wie ein todter Körper nachgeschleppt.

Wir ersehen aus diesen beiden Versuchen, dass bei Fröschen im Gegensatz zu den Warmblütern das Saporubrin der Saponaria rubra nach Einspritzung unter die Haut wohl resorbirt wird und vergiftend wirkt; ja das Herz ist zu einer Zeit bereits sehr geschwächt, wo das Thier noch im Stande ist, sich lebhaft zu bewegen, wenn man von der zur Injection benutzten Extremität absieht, die zuerst abgetödtet wird. Gerade dieses rasche Erlöschen der Nerven- und Muskelthätigkeit in der zur Injection benutzten Extremität ist für alle Saponinsubstanzen charakteristisch und kennzeichnet unsere Substanz ebenfalls als zu dieser Gruppe gehörig. Diese Wirkung ist übrigens sogar noch vorhanden, wenn die Menge des Giftes so gering gegriffen wird, dass kein Herzstillstand erfolgt.

5. Wirkung auf Blutkörperchen.

Ich habe S. 59 gezeigt, dass alle Saponinsubstanzen die Fähigkeit besitzen, rothe Blutkörperchen aufzulösen. Es musste jetzt meine Aufgabe sein, in dieser Hinsicht auch das Saporubrin zu prüfen. Die Versuchsbedingungen wählte ich wie dort und fand, dass das Saporubrin noch bei 4000facher Verdünnung rothe Blutkörperchen auflöst. Somit hat sich das Saporubrin auch in Bezug auf Blutkörperchen als ächte Saponinsubstanz erwiesen; freilich steht die Intensität seiner Wirkung der der Sarsaparillenglykoside weit nach.

Ergebnisse.

Unzweifelhaft enthält die rothe Seifenwurzel als wirksame Substanz ein Glykosid, welches sich der procentischen Zusammensetzung nach als ein Methylsapotoxin erwiesen hat. Wir haben also ein Quillajasapotoxin, ein Agrostemmasapotoxin, ein Sapindussapotoxin, ein Sapotoxin der weissen Seifenwurzel und ein Methylsapotoxin der rothen Seifenwurzel zu unterscheiden, welches letztere von mir Saporubrin benannt worden ist. Alle diese fünf Körper haben chemisch grosse Aehnlichkeit, sind ihren Wirkungen nach aber nicht identisch. Wohl aber gehören alle diese fünf Substanzen, sowie die wirksamen Stoffe der Sarsaparille, der Erdscheibe, der Senega etc. etc. zur Gruppe der sogen. Saponinsubstanzen. Diese Bezeichnung Saponinsubstanzen stammt noch aus der Zeit her, wo man sie für identisch hielt und alle mit dem Namen Saponin be-

legte. Diese Anschauung ist schon vor mehr als 10 Jahren durch Prof. Kobert widerlegt worden. Auch die Untersuchungen von mir sprechen durchaus gegen ein einheitliches Saponin oder Sapotoxin.

Die Benutzung der rothen Seifenwurzel zum Waschen sowie als Zusatz zu Holzthee erklärt sich aus den allgemeinen Wirkungen der Substanzen unserer Gruppe einigermassen. Ob aber ein solcher Thee bei Syphilitischen von Vortheil ist, kann durch Versuche an Fröschen und Katzen nicht eruirt werden; ich muss — wie schon oben gesagt wurde — die Entscheidung dieser wichtigen Frage den Klinikern überlassen. Während ich bei der Sarsaparille in der unangenehmen Lage war, den Praktikern gerade die Substanz, auf welche die Thierversuche als wirksamste hinweisen, nicht in die Hand geben zu können, ist die Sachlage bei der Saponaria rubra eine viel günstigere: die Darstellung des Saporubrins kann von jeder chemischen Fabrik leicht ausgeführt werden und ist nicht so kostspielig wie bei der Sarsaparille. Jeder Arzt kann also, wofern er nur ernstlich will, sich durch eigene Versuche von der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit warmer Saporubrinlösungen statt Holzthee bei Syphilis leicht überzeugen. Es wäre Sache namentlich der russischen Aerzte, in deren Pharmakopöe die rothe Seifenwurzel noch enthalten ist, und bei denen diese Droge als Volksmittel noch immer eine Rolle spielt, sich von der Richtigkeit oder Unrichtigkeit der Anwendung dieses Mittels mittelst exact ausgeführter Saporubrinversuche an Menschen zu vergewissern.

II. Ueber einige wirkliche oder vermeintliche Saponinsubstanzen.

A. Ueber die Wirkung des mit Baryt gereinigten käuflichen Saponins.

Das Saponin des Handels wird heutzutage so gut wie ausnahmslos aus Quillajarinde dargestellt und ist mehr oder weniger verunreinigtes Quillajasapotoxin. Der Barytreinigung wird es, seit Prof. Kobert dagegen aufgetreten ist, nicht mehr unterworfen, da es dabei leicht an Wirksamkeit verliert. Es schien mir von Interesse, diesen wichtigen Punkt durch eigene Versuche zu prüfen. Ich ging von dem Trommsdorff'schen Saponin, welches unzweifelhaft viel Quillajasapotoxin enthält, aus. Die tödtliche Dose desselben beträgt ohne Barytbehandlung nach meinen Versuchen bei Katzen **1,5—1,8 mg** pro Kilogramm bei intravenöser Einführung.

Versuch 14. Eine Katze von 3100 g bekommt intravenös 0,02 g des Saponins von Trommsdorff, nachdem dieses eine Stunde lang mit Barytwasser auf dem Dampfbade digerirt und letzteres darauf entfernt worden war, d. h. pro Kilogramm **6,5 mg.** Sie blieb ganz gesund und erhielt daher nach 8 Tagen in die andere Jugularvene pro Kilogramm **10,0 mg** mit Baryt gereinigtes Saponin. Aber auch diesmal zeigte das Thier weder gleich noch nach einigen Tagen die geringsten Krankheitserscheinungen.

Damit ist bewiesen, dass das Quillajasapotoxin durch den Process der Bindung an Baryt und Erhitzen dieser Verbindung in der That eine sehr bedeutende Einbusse seiner Wirkungsfähigkeit erleidet, denn sonst hätte das Thier unter der furchtbarsten Darmentzündung zu Grunde gehen müssen.

Versuch 15. Eine Katze von etwas über 3 kg bekommt in die Jugularvene 0,15 g des mit Baryt gereinigten Saponins von Trommsdorff injicirt, d. h. pro Kilo **49 mg**. Die Katze starb zwar nach 24 Stunden, die Section wies aber nichts Besonderes auf. Darmcanal und Magen waren vollständig normal.

Auch dieser Versuch spricht für die entgiftende Wirkung der Barytbehandlung. Bei der ungeheuren Dosis, welche verwandt worden war, ist der Eintritt des Todes leicht verständlich. Aber er erfolgte ohne anatomische Veränderungen, wie dies nur bei der kleinsten tödtlichen Dose der Fall zu sein pflegt. Es hatte also eine Abschwächung um das Fünfundzwanzigfache stattgefunden. Es wäre aber jetzt der Einwand denkbar, dass das Barytsaponin nicht unlöslich ist, sondern beim Filtriren der Hauptsache nach in das Filtrat übergeht. Es war daher wünschenswerth, dass auch dieses, welches nach Prof. Kobert hauptsächlich aus Lactosin besteht, nochmals untersucht würde.

Versuch 16. Ein Kater von 4500 g bekommt intravenös 0,03 g der aus dem Filtrate von der Barytfällung des Saponins von Trommsdorff erhaltenen Substanz, d. h. pro Kilo **7 mg.** Es traten jedoch weder sofort noch später irgend welche Krankheitserscheinungen auf.

Versuch 17. Einer Katze von 2000 g wird intravenös 0,4 g des aus dem Filtrate von der Barytfällung des Saponins von Trommsdorff isolirten Körpers, d. h. des Lactosins, welches mit etwas Sapotoxin verunreinigt war, injicirt, d. h. pro Kilo **200 mg.** Gleich nach der Einspritzung war nichts Besonderes wahrzunehmen, aber nach $5^1/_2$ Stunden starb das Thier.

Sectionsbefund. In der Blase wenige Tropfen eines hellgelben Harnes. Magen- und Darmschleimhaut auffallend blass. Niere ohne Veränderung. Herz und Lunge ganz normal.

Wäre die Hauptmenge des Sapotoxins ins Filtrat gegangen, so hätte die Katze unter schwerster Hämoglobinurie und Darmentzündung sterben müssen. Da der Sectionsbefund aber davon nichts ergab, ist damit bewiesen, dass höchstens 3 mg unverändertes Sapotoxin vorhanden waren. Das Uebrige bestand aus dem ungiftigen Kohlehydrate Lactosin. Diese Versuche zeigen also, dass in der That analog den Versuchen von Kobert, Pachorukow und Kruskal durch energische Barytbehandlung die Giftigkeit des Handelssaponins (Quillajasapotoxins) auffallend herabgesetzt werden kann.

B. Prüfung des Rosskastanienextractes auf Saponinsubstanzen.

Zwei Herrn Prof. Kobert von Herrn Soltsien, Handelschemiker in Erfurt, übersandte Gläschen mit Kastanienextract enthielten eine rothbraune Masse von dickflüssiger Extractconsistenz, welche in Wasser ziemlich leicht und klar mit dunkelrother Farbe sich

löste, einen bitterlichen Geschmack besass und stark nach mit Pyridinbasen denaturirtem Alkohol und nach Ammoniak roch. Diese beiden gleich grossen Portionen, von je 30 g Gewicht, wurden zum Nachweis von Saponin nach zwei Methoden verarbeitet:

1. Verarbeitung nach der Barytmethode.

Das in 30 ccm Wasser gelöste Extract wurde mit gesättigtem Barytwasser versetzt, gut umgerührt, die entstandene rothbraune Barytfällung abfiltrirt und dieselbe mit gesättigtem Barytwasser so lange ausgewaschen, bis letzteres farblos durchs Filter ging. Der in viel Wasser suspendirte, darin wenig lösliche Barytniederschlag wurde durch längeres Einleiten von Kohlensäure und darauffolgendes Erwärmen auf dem Dampfbade und Filtriren der Flüssigkeit von $BaCO_3$ befreit und das Filtrat davon zur Trockne eingedampft. Der bräunliche Rückstand wurde mit 90° Alkohol in der Wärme aufgenommen, filtrirt und wieder zur Trockne verdampft. Es hinterblieb dabei eine in dünner Schicht durchscheinende, gelbe Masse (0,6 g), die kaum bitter schmeckte, in Wasser sich leicht löste und sich dem Thierorganismus gegenüber als ganz indifferent erwies, denn an einer Katze von 2700 g konnten bei Versuch 18, den ich nicht ausführlich beschreiben will, nach intravenöser Einverleibung von 0,3 g isolirter Substanz, d. h. von über **100 mg** pro Kilo Thier, keine Krankheitssymptome, selbst nach mehreren Tagen nicht, constatirt werden. Es wirkte auch nicht lösend auf die Blutkörperchen ein.

2. Verarbeitung nach der Bleimethode.

Die in wenig Wasser gelöste zweite Portion des Extractes wurde mit Bleiessig versetzt, die entstandene dunkelbraune Bleifällung abfiltrirt, mit Bleiessigwasser ausgewaschen, der Bleiniederschlag in Wasser suspendirt und das Blei durch Einleiten von H_2S beseitigt. Das Filtrat von Schwefelblei, zur Syrupconsistenz eingedampft, wurde mit 80° Alkohol aufgenommen und mit Aetheralkohol versetzt.

Hierbei bildete sich ein dunkelbrauner Niederschlag, der abfiltrirt zu einer pechschwarzen, glänzenden, geschmacklosen, in Wasser kaum löslichen Masse eintrocknete und vorwiegend aus Farbstoffen bestand.

Das Filtrat davon war von hellgelber Farbe, schmeckte intensiv bitter und hinterliess beim Verdampfen eine gelbliche Substanz, die mit absolutem Alkohol aufgenommen, verdampft und verrieben ein weissgraues Pulver von bittersüssem Geschmacke (erinnernd an den eines wässerigen Auszuges aus Stipites Dulcamarae) lieferte.

In kaltem Wasser war die isolirte Substanz verhältnissmässig schwer löslich, leicht in heissem Wasser und Alkohol.

Concentrirte Schwefelsäure gab die Pettenkofer'sche Gallensäurereaction. Auf die Blutkörperchen wirkte dieser Körper nur sehr langsam und sehr schwach lösend ein, so dass mit sehr verdünnten Lösungen dieser Substanz ein Blutkörperchenlösungsvermögen nicht constatirt werden konnte.

Versuch 19. Es wurde der Katze vom vorigen Versuch, 2700 g schwer, nur 0,01 g Substanz in die Jugularvene injicirt, d. h. pro Kilo **4,0 mg**, wobei die Katze genau nach 24 Stunden starb, nachdem sie vorher 12 Stunden lang recht krank gewesen war. Beobachtete Symptome: ein paar Stunden vor dem Tode Seitenlage, Athemnoth, beschleunigter Puls; kurz vor dem Tode collapsähnlicher Zustand und hin und wieder Krämpfe.

Die gleich nach dem Tode vorgenommene Section ergab nichts Bemerkenswerthes. Das aus der Vene entnommene Blut, mit Kochsalzlösung vermischt, gab nach dem Absetzen keine rothe Lösung. Wohl aber wirkte die Giftsubstanz an sich extra corpus auf Blutkörperchen lösend.

Die Ausbeute an obiger Substanz aus ca. 30 g Rosskastanienextract betrug ca. 0,25 g = 0,83 %. Die Lösung derselben in Wasser oder verdünnten Alkalien schäumt und beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren scheint Zucker abgespalten zu werden.

Der getrocknete PbS-Niederschlag, mit Alkohol ausgekocht, gab einen in Wasser löslichen und einen in Wasser unlöslichen, dafür in Alkohol aber leicht löslichen krystallinischen Körper, der aus verdünnter alkoholischer Lösung beim Kochen sich in Form von Flocken ausschied.

Somit scheint mir bewiesen zu sein, dass in der Frucht von Aesculus Hippocastanum eine bis jetzt unbekannte Substanz enthalten ist. Die Bleimethode ist, nach obigem Versuche zu urtheilen, der Barytmethode bei der Isolirung dieses Rosskastanienprincipes, welches glykosidischer Natur zu sein scheint und in wässeriger Lösung bei neutraler und alkalischer Reaction schäumt, vorzuziehen. Dies kann uns, wenn es sich um eine Saponinsubstanz handelt, nicht wundern. Der Versuch an der Katze zeigt ebenfalls, dass diese Rosskastaniensubstanz in der That zu den Saponinen gehört und giftig ist. Leider mangelte mir das Material, die Versuche auf Grund dieser Voruntersuchung methodisch in Angriff zu nehmen. Natürlich müssen über diese Substanz aber weitere Untersuchungen angestellt werden. Ich hoffe, dass einer meiner Commilitonen demnächst solche veröffentlicht. Die obigen sollen nur den Werth einer vorläufigen Orientirung bieten.

C. Ueber die quantitative Zusammensetzung des Herniariasaponins und des Yuccasaponins.

Es war von Interesse zu erfahren, ob die beiden obigen, noch recht unbekannten Saponinsubstanzen nach ihrer Zusammensetzung auch der homologen Reihe der Saponine angehören, weshalb ich die von Herrn Prof. Kobert mir übergebenen Substanzen der Elementaranalyse unterworfen habe.

1. Ueber Yuccasaponin.

Schneeweisses Yuccasaponin, mit Spuren von Asche (0,69 %), gab bei der Analyse folgende Zahlen:

Analyse I.
0,2175 g Substanz gaben
0,4315 g CO_2 = 0,1177 g C und
0,1525 g H_2O = 0,0169 g H.

Analyse II.
0,0960 g Substanz gaben
0,2065 g CO_2 = 0,0563 g C und
0,0708 g H_2O = 0,0787 g H.

	Berechnet für $C_{24}H_{40}O_{10}$	Berechnet für $C_{40}H_{68}O_{17}$	Von mir gefunden I.	II.	Mittel davon
C	59,02	58,54	58,56	58,65	**58,60 %**
H	8,20	8,29	8,43	8,20	**8,31 %**

Das von Arthur Meyer 1886 aus Yucca filamenta dargestellte und später von Prof. Kobert pharmakologisch geprüfte Yuccasaponin ist ein schneeweisses Präparat, das bei 110° nach mehreren Stunden sich bräunt, in Wasser ganz unlöslich, in Alkohol nur in starker Hitze löslich ist. Bisher sind meines Wissens Analysen desselben überhaupt nicht veröffentlicht. Die vorstehenden zeigen, dass es ohne Zwang ebenfalls in die von Prof. Kobert aufgestellte Reihe $C_nH_{2n-8}O_{10}$ sich einrangiren lässt. Die Molekülgrösse konnte ich bei der geringen Menge von Substanz, welche mir zur Verfügung stand, leider nicht feststellen. Sieht man von dieser ab, so würde es in der Reihe hinter Smilasaponin $C_{20}H_{32}O_{10}$ und Sarsasaponin $C_{22}H_{36}O_{10}$ zu setzen sein: Yuccasaponin $C_{24}H_{40}O_{10}$.

Betreffs der Wirkung unseres Stoffes möchte ich wenigstens einen Versuch anführen.

Versuch 20. Von der 1 %igen alkoholischen Lösung erhält ein kleiner Hund von 3,5 kg sehr vorsichtig 1 ccm = 10 mg ins Blut und bleibt absolut normal; ebenso am folgenden Tage nach 35 mg.

Mehr einzuspritzen war der geringen Löslichkeit des Praparates wegen unmöglich. Wir dürfen wohl aus unserem Versuche schliessen, dass das Yuccasaponin nur geringe oder gar keine Giftwirkungen besitzt. Bei dieser Ungiftigkeit vom Blute aus sollte man meinen, dass unser Glykosid auch extra corpus auf rothe Blutkörperchen ohne Einwirkung sein werde. Auch die Unlöslichkeit in Wasser legte diese Vermuthung recht nahe. Mein Commilitone Kruskal hat jedoch an mit physiologischer Kochsalzlösung 100fach verdünntem Blute das Gegentheil nachweisen können; er fand nämlich, dass das Yuccasaponin noch bei 75 000facher Verdünnung Blutkörperchen auflöst. Ich hatte nicht Substanz genug, diese Versuche zu wiederholen, habe auch keinen Grund, die Richtigkeit derselben zu bezweifeln. Wir wissen nämlich auch von anderen Saponinsubstanzen, dass ihre Giftigkeit der Einwirkung auf verdünntes Blut extra corpus nicht proportional ist.

2. Ueber Herniariasaponin.

Die Analysen des Herniariasaponins gaben, aschenfrei gerechnet, folgende Werthe:

I.
0,3070 g Substanz gaben
0,6302 g CO_2 = 0,1719 g C und
0,1940 g H_2O = 0,0216 g H.

II.
0,2441 g Substanz gaben
0,4880 g CO_2 = 0,1331 g C und
0,1550 g H_2O = 0,0172 g H.

III.

0,2845 g Substanz gaben
0,5710 g CO_2 = 0,1557 g C und
0,1800 g H_2O = 0,0200 g H.

	Berechnet für $C_{19}H_{30}O_{10}$	Von mir gefunden I.	II.	III.	Mittel davon
C	54,54	54,98	54,53	54,70	**54,70 %**
H	7,18	7,02	7,05	7,04	**7,04 %**

Das Herniariasaponin hinterliess beim Verbrennen 7,0 % Asche, welche vorwiegend aus den Carbonaten des Calciums und Magnesiums und wenig aus dem des Natriums bestand. Die von der Asche absorbirte Kohlensäure wurde jedesmal aus der Asche berechnet und zu der bei der Verbrennung erhaltenen hinzuaddirt. Das Präparat war von dem Entdecker der Substanz, Herrn Dr. Herzig, vor längerer Zeit Herrn Prof. Kobert freundlichst eingesandt worden. Herr Herzig hatte Analysen desselben in Aussicht gestellt; jedoch scheinen solche von ihm bisher nicht ausgeführt worden zu sein. Die obigen von mir ausgeführten zeigen, dass das Herniariasaponin sich wie das Yuccasaponin ohne Zwang in die von Prof. Kobert aufgestellte Reihe $C_nH_{2n-8}O_{10}$ einrangiren lässt. Abgesehen von der noch nicht festgestellten Molekülgrösse würde es in der Reihe folgende Stellung einnehmen: Herniariasaponin $\mathbf{C_{19}H_{30}O_{10}}$; Smilasaponin $\mathbf{C_{20}H_{32}O_{10}}$; Sarsasaponin $\mathbf{C_{22}H_{36}O_{10}}$; Yuccasaponin $\mathbf{C_{24}H_{40}O_{10}}$.

Zu Thierversuchen reichte die geringe Menge der mir zur Verfügung stehenden Substanz nicht aus. Ich hoffe, dass darüber spätere Publicationen unseres Institutes berichten werden. Betreffs der Einwirkung auf rothe Blutkörperchen liegt bereits eine Angabe von Kruskal vor: das Herniariasaponin löst dieselben noch bei 40000facher Verdünnung auf. Es ist also sowohl der Formel als der Wirkung nach ein Glied der uns hier interessirenden Reihe von Substanzen.

D. Einiges über das Melanthin aus Nigella sativa.

In meiner vorigen Arbeit [1]) habe ich schon erwähnt, dass diesem Körper die Formel $\mathbf{C_{29}H_{30}O_{10}}$ zukommt, und dass auch er ein Glied der homologen Saponinkörperreihe bildet, für welche Prof. Kobert die allgemeine Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ aufgestellt hat. Das mir zur Verfügung stehende Präparat stammte von Henry G. Greenish [2]), der es selbst dargestellt hat. Die grosse Verwandtschaft mit dem Cyclamin und Parillin ist bereits von diesem Autor hervorgehoben worden. Ich finde, dass es am meisten mit Parillin übereinstimmt, da es auch in

[1]) Siehe dieses Bändchen S. 37.
[2]) The Pharmaceutical Journal, May 15 and June 19, 1880.

Blättchen krystallisirt, in kaltem Wasser fast unlöslich ist und die durch roth hindurch gehende grüne Fluorescenz mit concentrirter Schwefelsäure beim Erwärmen giebt.

Ich möchte nun 4 Versuche folgen lassen, die ich mit dem Melanthin von Greenish angestellt habe.

Versuch 21. Eine Katze von 3500 g bekommt in die Vena jugularis 0,25 g Melanthin Greenish, in 15 ccm Wasser gelöst, eingespritzt, d. h. pro Kilo **70 mg**. Die Injectionen erfolgten vorsichtig und langsam. Nach jeder Spritze zuckte jedoch das Thier heftig zusammen und wird sehr unruhig. 10 Minuten nach der letzten Einspritzung stirbt die Katze unter Krämpfen.

Die gleich vorgenommene Section ergab Folgendes: Darmschleimhaut von oben bis unten gleichmässig geschwellt und durch punktförmige Blutaustritte stark geröthet. Harnblaseschleimhaut ebenfalls röthlich. Harn normal. Niere auf dem Querschnitt dunkelrothbraun.

Versuch 22. Einer Katze von 2500 g wird sehr langsam intravenös 0,10 g Melanthin, in 20 ccm Wasser gelöst, einverleibt, d. h. pro Kilo **40 mg.** Die Injection dauerte 45 Minuten, trotzdem stirbt das Thier gleich darauf unter Athemnoth und Krämpfen.

Section. Niere auf dem Querschnitt intensiv geröthet, offenbar sind die Harncanäle mit Blut gefüllt. In der Harnblase einige Centimeter blutigen Harnes. Die Wandungen sowohl des Dick- als auch des Dünndarmes fast bis zum Verschwinden des Lumens geschwollen und geröthet, gefüllt mit einem rothen breiartigen Inhalt, der aus Epithelien, Schleim und Blutkörperchen zu bestehen scheint. Eigentlicher Koth kaum vorhanden. Blut des Herzens lackfarbig.

Diese zwei Versuche zeigen, dass das Melanthin in der typischen Weise die bei den giftigsten Saponinsubstanzen (Sapotoxin, Cyclamin) beobachteten Vergiftungserscheinungen hervorruft, nämlich Blutzersetzung und Darmentzündung und dadurch tödtet. An Intensität übertrifft es offenbar die Glykoside der Sarsaparille.

Um die Giftigkeitsgrenze festzustellen, wurde noch ein dritter und vierter Versuch mit kleinen Dosen gemacht.

Versuch 23. Eine Katze von 2 kg bekommt intravenös am 21. II. 0,004 g Melanthin, d. h. pro Kilo **2 mg.** Bei und gleich nach der Injection nichts Besonderes. Das Thier wird vom zweiten Tage an traurig und schläfrig und frisst die vorgelegte Nahrung ungern. Am dritten und vierten Tage stellte sich Apathie ein. Das Thier lässt sich auf den Rücken legen und bleibt in dieser Stellung lange Zeit. Beim Gehen macht es taumelnde Bewegungen. Die Schwäche nimmt mit jedem Tage zu. Die Katze magert sehr ab und stirbt am neunten Tage nach der Injection. Der Harn war immer normal. Wundeiterung war nicht eingetreten.

Sectionsbefund. Magen gefüllt mit einer theerartigen schwarzen Masse. Nach vorheriger Abstreifung derselben zeigt sich die Schleimhaut von zahlreichen kleinen, hämorrhagischen Geschwüren durchsetzt, welche sich in allen Theilen des Magens finden und die bis auf die Muscularis reichen. Im Pylorustheile befindet sich ein centimeterlanges, bereits in Heilung begriffenes Geschwür, während die übrigen ganz frisch zu sein scheinen. Dieselben sitzen zum Theil auf oder neben den Venenstämmchen. Im Darm findet sich schwarzer, aber offenbar aus dem Magen stammender Blutkoth. Darmschleimhaut nach der Abspülung blass, gar nicht geschwollen. Nieren normal, nicht entzündet. Harn gelb.

Versuch 24. Eine Katze von 2700 g bekommt am 5. III. in die Vena jugularis 4 mg Melanthin auf 15 ccm kohlensaures natronhaltiges Wasser injicirt, d. h. pro Kilo **1,5 mg.** Symptome wie beim Thier von Versuch 23. Der Tod tritt am elften Tage ein. Bei der Section findet sich nichts Abnormes.

Auch aus diesen Versuchen ist zu ersehen, dass das Melanthin ähnliche Wirkungen an Katzen hervorruft, wie z. B. das Quillaja-

sapotoxin und die Quillajasäure. Die tödtliche Dose beträgt weniger als 1,5 mg pro Kilo Thier, liegt also der der Quillajasäure nahe.

Es war jetzt von Interesse, festzustellen, ob unser Glykosid auch extra corpus auf rothe Blutkörperchen einwirkt. In der That ergab sich bei Versuchen, welche mit 100fach verdünntem Blute verschiedener Thiere angestellt wurden, dass das Melanthin noch bei 100000facher Verdünnung rothe Blutkörperchen auflöst. Das Melanthin ist also sowohl nach seiner chemischen Formel als nach seiner Wirkung aufs lebende Thier und auf verdünntes Blut ein typisches Glied der Reihe der Saponinsubstanzen und zwar ein sehr stark wirkendes.

E. Ueber ein Glykosid aus Chionanthus virginica[1]).

Nach Rosenthal (Synopsis p. 858) enthält die Wurzelrinde von Chionanthus virginica, des virginischen Schneeflockenbaumes, der auch Giftesche genannt wird und zur Familie der Oleaceae gehört, eine „narcotische Schärfe“ und wird äusserlich zu Umschlägen bei Wunden und Geschwüren gebraucht. Nach anderen Autoren wird diese Pflanze auch Fringe Tree, Franzenbaum, genannt.

Die Pflanze ist ein Strauch oder ein kleiner Baum, welcher im Süden der Vereinigten Staaten an Bächen und Flüssen wächst. Nach Planchon wird in Amerika Stamm- und Wurzelrinde benutzt. Die Stammrinde bildet gebogene Stücke von 2—3 mm Dicke und weisser, mit kleinen gelben Strichen untermischter Farbe und unregelmässigem Bruche. Die Wurzelrinde erscheint in unregelmässigen Stücken von gröberer Structur, schmutziggrauer Farbe und unangenehmer Bitterkeit. Letztere wird neuerdings von J. M. Blackerley als gutes Mittel bei chronischen Fällen von Leberhypertrophie gerühmt. John A. Henning in Kansas sagt: Von Chionanthus virginica wird nur die Wurzelrinde medicinisch verwendet. Dr. Justice hat „Saponin“ in ihr nachgewiesen. Henning fand, dass sie das beste Mittel bei Gelbsucht ist, welches er überhaupt kennt, er verwandte das Fluidextract. Aber er gab es zusammen mit Podophyllum und Kali aceticum, so dass wir also die eingetretene Wirkung gar nicht ohne Weiteres auf Chionanthus beziehen können. Herr Professor Dr. Baumert in Halle a. S. hat aus der von Gehe bezogenen Chionanthusrinde, Cortex Chionanthi virginici, ein Glykosid erhalten, das er Prof. Kobert mit der Bitte übersandte, dasselbe auf seine Wirksamkeit zu prüfen.

---

[1]) Literatur. Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, herausgegeben von Prof. Dr. Heinrich Beckurts; neue Folge, **16.** u. **17.** Jahrg. 1881—1882, p. 142. — The Therapeutic Gazette 1886, Nr. 4, p. 230. — Archiv d. Pharmacie (3) Bd. **24**, p. 767. — Pharmaceutische Zeitung 1881, p. 437; 1882, p. 107; 1886, Nr. 31, p. 517; 1886, Nr. 49, p. 370.

Da dieser Körper in Wasser, verdünntem Alkohol und in verdünnten Lösungen von kohlensaurem Natrium so gut wie unlöslich war, so musste Prof. Kobert auf die Prüfung desselben auf das Blut und auf intravenöse Injection verzichten. Zur Einverleibung einem Thier per os, behufs Erzielung eines Effectes, würde die Substanz (0,6 g) kaum ausgereicht haben, da aus der Schwerlöslichkeit derselben in Wasser man auf eine nur milde Wirkung schliessen durfte. Man war aus diesem Grunde jetzt nur auf eine chemische Charakterisirung derselben angewiesen. Prof. Kobert war so freundlich, mir die Substanz zur chemischen Untersuchung zu überlassen.

Bevor ich die wenigen Bestimmungen, welche ich mit dieser Substanz, die ich Chionanthin nennen will, anführe, möchte ich die von Prof. Baumert stammenden, auf die Substanz bezüglichen Mittheilungen anführen: „Die beifolgende Substanz wurde bei einem Versuche erhalten, in welchem ein mit Soda schwach alkalisch gemachtes Chionanthuswurzelextract im Dampfstrome destillirt wurde. Eine Base fand sich in dem Destillate nicht, über Nacht aber hatte sich im Destillationsrückstande ein Bodensatz gebildet, welcher sich in heissem Wasser theilweise löste und beim Erkalten des Filtrates die beiliegende Substanz in sehr feinen glänzenden Flittern abschied. Dieselbe ist noch nicht analysirt, aber N-frei befunden, löst sich z. B. in Alkohol und müsste deshalb, wenn sie ein Bestandtheil der Droge ist und nicht etwa erst bei der angedeuteten alkalischen Destillation als Zersetzungsproduct eines anderen Bestandtheiles entstanden sein sollte, aus einem alkalischen Drogenextract einfacher zu erhalten sein.“

Eine zweite von Prof. Baumert uns zugesandte Notiz giebt eine andere Darstellungsmethode an, nach welcher die Substanz wahrscheinlich, so drückt sich Dr. Baumert in seinem Briefe aus, dargestellt wurde. Dieser Notiz zufolge wurde die Chionanthusrinde mit Petroläther am Rückflusskühler wiederholt ausgekocht und die vereinigten Auszüge abdestillirt. Der Rückstand schied beim Erkalten eine weisse, theils amorphe, theils krystallinische, Krusten bildende Substanz ab. Die davon abdestillirte gelbe Flüssigkeit lieferte beim Verdunsten noch mehr an dieser Substanz und erstarrte schliesslich zu einer blätterigen, mit Fett vermischten Krystallmasse. Diese löste sich in Benzol, bei Behandlung mit Weingeist blieb eine weisse, theils flockige, theils pulverige Substanz ungelöst, die in heissem absolutem Alkohol löslich war und beim langsamen Erkalten in feinen Nadeln ausschied. So viel von Prof. Baumert über die übersandte Substanz.

Ich habe die Substanz zunächst mehrere Male aus siedendem Wasser umkrystallisirt und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Das so behandelte Chionanthin bildet voluminöse, atlasglänzende, schneeweisse Flitter, die in kaltem Wasser als sehr schwer löslich sich erwiesen, denn 20 g einer 5 Tage hindurch bei einer Temperatur von 18—20° C. unter häufigem Umschütteln gesättigten wässerigen Lösung, in einem kleinen Schälchen im Wasserbade zur Trockne verdampft, hinterliessen einen Rückstand, der nur 0,0178 g wog; d. h. 1 Theil Chionanthin wurde von 1124 Theilen Wasser gelöst. In sehr heissem Wasser löst sich das Chionanthin bedeutend leichter auf, scheidet sich aber schon aus warmer Lösung in Form von dünnen Blättchen aus. Kalter verdünnter Alkohol löst nur wenig davon auf, reichliche Mengen

dagegen kochender Alkohol. Die wässerigen Lösungen reagiren neutral.

Bei 110° wird Chionanthin wasserfrei, bei höherer Temperatur wird es rothviolett und schmilzt zu einer durchsichtigen, glasartigen Masse zusammen. 0,6045 g der lufttrockenen Substanz verloren bei 110° 0,0453 g H_2O.

	Berechnet für $C_{22}H_{28}O_{10} + 2H_2O$	Gefunden
H_2O	7,38	7,49 %

Die Elementaranalysen gaben folgende Resultate:

I. 0,2435 g bei 110° getrockneter Substanz gaben 0,5196 g CO_2 und 0,1370 g H_2O.

II. 0,2320 g bei 110° getrockneter Substanz gaben 0,4970 g CO_2 und 0,1254 g H_2O.

	Berechnet für $C_{22}H_{28}O_{10}$	Gefunden I.	Gefunden II.	Im Mittel
C	58,41	58,20	58,42	**58,31** %
H	6,19	6,25	6,01	**6,13** %

Von verdünnten Säuren wird das Chionanthin in Glykose und einen rothbraunen, unter 110° schmelzenden, in Wasser unlöslichen, in Aether und Alkohol leicht löslichen harzigen Körper gespalten. Dabei tritt ein starker, an Perubalsam erinnernder Geruch zu Tage. Das Chionanthin ist also ein Glykosid und hat die Formel $\mathbf{C_{22}H_{28}O_{10}}$; dieser Formel zufolge gehört es also der Reihe $C_nH_{2n-8}O_{10}$ entschieden nicht an. Ebenso wenig gehört es zu der von Flückiger oder zu der Formel von Hesse. Auch in seinen sonstigen Eigenschaften weicht es von den gewöhnlichen Saponinsubstanzen sehr ab. Ueber seine Wirkung lässt sich der Unlöslichkeit wegen gar nichts aussagen. Auf Blutkörperchen wirkt es nicht im Mindesten lösend ein.

Um jedoch die Wirksamkeit der in der Chionanthusrinde enthaltenen sonstigen Substanzen zu prüfen, sowie um die An- oder Abwesenheit eines Saponinkörpers zu constatiren, wurden 75 g der von Gehe bezogenen Wurzelrinde der Chionanthus virginica mit Wasser 3mal ausgekocht und die vereinigten und eingedampften Decocte mit Bleiacetat versetzt. Der spärliche Niederschlag wurde abfiltrirt und das Filtrat, ohne es einzudampfen, mit Bleiessig im Ueberschuss versetzt. Dabei entstand ein reichlicher, voluminöser, gelblicher Niederschlag, der abfiltrirt und mit bleiacetathaltigem Wasser zuerst, dann aber mit Weingeist ausgewaschen wurde. Der in Wasser suspendirte Bleiniederschlag wurde jetzt mit Wasser zersetzt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der verriebene Rückstand bildete ein gelbliches Pulver, welches in Wasser in der Wärme sich löste, beim Erkalten der Lösung jedoch wieder zur Ausscheidung kam; unter dem Mikroskop sah man dabei Fettkügelchen. In kaltem Alkohol ist er in der Kälte auch ziemlich schwach löslich. Leicht löslich erwies sich das Pulver in Natron- und in Kalilauge, Ammoniak, sowie in den Carbonaten der Alkalien. Die Lösungen schmeckten bitter und verursachten im Rachen starkes und langes, bis 24 Stunden anhaltendes Brennen. Aether und Petroläther nehmen von diesem Pulver so gut

wie nichts auf. Eine wässerige Lösung dieses verhältnissmässig unreinen Verdampfungsrückstandes gab, mit gesättigtem Barytwasser versetzt, eine reichliche Fällung, wobei die Lösung eine tief dunkelrothe Färbung annahm. Die Fällung löste sich nach Zusatz von Wasser zum Theil wieder auf. Bleiacetat lässt die ursprüngliche Lösung klar; auf Zusatz von Bleiessig entsteht jedoch eine reichliche Fällung. Mayer's Alkaloidreagens, sowie Jodjodkalium geben Fällungen. Concentrirte H_2SO_4 giebt mit dem Abdampfrückstande eine rothbraune Färbung. Concentrirte Salpetersäure wirkt energisch auf den Rückstand ein, wobei in dicken Schichten eine rothbraune Lösung und in dünnen Schichten eine gelbröthliche resultirt. Auf die Blutkörperchen wirkt diese Substanz nicht lösend ein; die wässerigen Lösungen schäumen beim Schütteln auch nicht. Auf Grund dieser Reactionen kann man mithin mit Sicherheit die Behauptung aussprechen, dass in der getrockneten Chionanthuswurzelrinde überhaupt kein Saponinkörper vorhanden ist. Vom rein chemischen Standpunkt aus scheint mir die Untersuchung der Chionanthusrinde ein dankbares Thema zu sein, da die Rinde reich an organischen eigenartigen Substanzen ist. Da diese aber nach den gleich folgenden Thierversuchen zu urtheilen unschädlicher Natur zu sein scheinen, hat diese Untersuchung für die Pharmakologie kein Interesse.

Warmblütige Thiere (Katzen, Hunde) vertragen nämlich innerlich 0,2—0,5 g der letztgenannten Substanz ganz gut, nur Durchfälle bekommen sie. Nach intravenöser Injection von 0,30 g trat bei Katzen von 2—3 kg nur Erbrechen ein. Am anderen Tage waren sie wieder ganz munter, frassen die vorgelegte Nahrung mit gutem Appetit und blieben dauernd normal. Eine Katze, welche 0,25 g der Substanz subcutan bekommen hatte, blieb ohne irgend welche auffällige Störung zu zeigen, gesund. Von Abscedirung war gar keine Rede, wie sie doch bei Saponinsubstanzen stets eintritt.

Ein Frosch, der 0,1 g in den Rückenlymphsack gespritzt bekommen hatte, starb nach ca. 6 Stunden. Bei der Section fand man nichts Auffälliges. Einem anderen Frosche wurden 0,07 g in den Lymphsack des einen Unterschenkels injicirt, der Tod trat bei ihm nach 24 Stunden ein. Von Lähmung des zur Injection benutzten Beines, wie sie doch bei allen Saponinsubstanzen einzutreten pflegt, war keine Rede. Beide Frösche hielten nach der Injection 1—2 Stunden den Rachen weit aufgesperrt, beim zweiten Frosch trat sogar am folgenden Tage etwas blutiger Schleim aus dem Rachen zu Tage. Nach Injection von nur 0,02 g blieben Frösche ganz gesund.

Auch damit wird ein Beweis geliefert sein, dass in der Chionanthusrinde keine Saponinsubstanz enthalten ist.

Die sämmtlichen Arbeiten über die Saponinsubstanzen haben von Neuem gezeigt, was Kobert schon bei Gelegenheit seiner Studien über Sphacelinsäure, Ricin, Abrin, Phallin etc. ausgesprochen hat, dass bei der Erforschung von Giften häufig nur die combinirte chemische und pharmakologische Prüfung uns sicher vorwärts bringt. Jede von beiden allein geräth auf Irrwege und vergeudet Zeit und Geld.

III.

Ueber den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze.

Von

Eduard Marquis aus Dorpat.

Das Alkaloid Morphin hat in der Chemie, soweit sie den Pharmakologen interessirt, hauptsächlich auf zwei Gebieten zahlreiche, jedoch noch nicht abgeschlossene Untersuchungen veranlasst. Das erste Gebiet ist das der Abscheidung und Wiedererkennung der Base des Morphins nach Einführung ihrer Salze in den Organismus von Menschen und Thieren; das zweite ist das der Constitution des genannten Alkaloids.

Auf die Bitte um ein Thema zur Dissertation schlug mir Herr Prof. Kobert vor, die Frage nach dem Verbleib des Morphins im Organismus wenigstens einer Thierart experimentell näher zu behandeln. Ich wählte dazu die Katze, weil diese Thierart in Dorpat am leichtesten zu beschaffen ist und auf Morphin am empfindlichsten und eigenartigsten reagirt.

Ich glaube die Frage nach der Constitution des Morphins, obwohl sie für das physiologisch-chemische Verhalten unserer Base natürlich nicht ohne Belang sind, hier übergehen zu müssen, da sie mich zu lange aufhalten würde. Auch betreffs der Darstellung, des Vorkommens, der Löslichkeitsverhältnisse in verschiedenen Aufnahmeflüssigkeiten und betreffs anderer chemischer Eigenschaften des Morphins muss ich auf Dragendorff's Erm. d. G.*) und betreffs der Wirkung auf Kobert's[24]) Lehrbücher der Pharmakotherapie und der Intoxicationen verweisen, falls meine Schrift nicht übermässig lang werden soll.

Das Morphin spielt im menschlichen Leben einerseits als therapeutisches Mittel, andererseits als Gift eine grosse Rolle. Wie häufig gerade Morphin als Vergiftungsursache auftritt, davon giebt Teegarten[45]) in einem von ihm 1887 in Petersburg gehaltenen Vortrag uns ein anschauliches Bild. Gestützt auf statistische Angaben

*) Mit dieser Abkürzung ist stets das im Literaturverzeichniss unter Nr. 13 angeführte Buch gemeint.

führt genannter Autor an, dass, wie Arsen unter den anorganischen Substanzen, so unter den organischen das Morphin die meisten Vergiftungen verursacht hat, sei es als solches, in Form von Opium oder von dessen Präparaten. Seit jenem Vortrage haben sich die Verhältnisse, wie ich hinzusetzen muss, für das Morphin leider nicht gebessert. Es ist demnach begreiflich, dass die Frage nach dem physiologisch-chemischen Verhalten dieses Giftes im Organismus seit sieben Jahrzehnten ein Gegenstand vielfacher Forschung war und deshalb noch ist, da die einschlägige Literatur, angefangen von Lassaigne (1824), bis zur Jetztzeit uns keine genügende Antwort auf dieselbe giebt.

I. Die neueren Morphinabscheidungsmethoden.

Ich sehe mich genöthigt, dem Leser zunächst die in der Literatur der letzten Jahrzehnte niedergelegten Abscheidungsmethoden vorzuführen, weil nur auf diese Weise eine klare Einsicht in den uns interessirenden Gegenstand gewonnen werden kann.

Dragendorff's Methode, die Kauzmann[22]) anwendete, ist folgende. Die feinzerkleinerten Objecte werden mit schwefelsäurehaltigem Wasser gut angerührt, 12—24 Stunden bei 60—80° C. digerirt, colirt, ausgepresst und der Rückstand nochmals auf die angegebene Weise behandelt. Alle vereinigten Auszüge engt man nach möglichstem Abstumpfen der Säure vermittelst Ammoniak auf 30 bis 120 ccm Flüssigkeit ein. Hierauf wird Alkohol zugesetzt, die Mischung 24 Stunden stehen gelassen, dann wird filtrirt und der Alkohol abdestillirt. Nach Erkalten der zurückbleibenden Flüssigkeit, wobei Fette und andere unlösliche Substanzen abgeschieden werden, wird durch ein mit Wasser benetztes Filter filtrirt; jetzt schüttelt man die Flüssigkeit tüchtig bei saurer Reaction mit Amylalkohol ($^1/_4$—$^1/_2$ Vol.), bringt sie zum Abstehen in den Scheidetrichter und wiederholt das Ausschütteln der abgezogenen wässerigen Flüssigkeit noch 2mal mit stets neuen Amylalkoholmengen. Hierauf wird die Flüssigkeit stark erwärmt, mit Ammoniak übersättigt und wiederum mehrmals mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Letztere vereinigte Auszüge reinigt man durch Schütteln mit destillirtem Wasser und führt das Alkaloid dann wiederum durch Schütteln, jedoch mit viel schwefelsäurehaltigem Wasser, in letzteres über. Diese saure Flüssigkeit wird auf ein kleines Volumen eingedampft, mit Amylalkohol ausgeschüttelt, durch Ammoniakzusatz alkalisch gemacht und wieder mehrere Male mit dem genannten Mittel ausgeschüttelt. Nach Vereinigung letzterer Auszüge folgt eine Filtration derselben durch ein trockenes Filter und ein Abdestilliren des grössten Theils des Amylalkohols; der Rest wird auf Glasschälchen zur Trockne gebracht. Mit dem Rückstande (Autors Worte) lassen sich sofort Reactionen vornehmen; man kann jedoch vorher noch, um eventuell unlösliche Stoffe zu entfernen, den Rückstand mit etwas verdünnter Schwefelsäure aufnehmen und erstere abfiltriren. Bei seinen letzten Thiervergiftungsversuchen hatte Kauzmann bei Behandlung

der betreffenden Organe die oben beschriebene Ueberführung des Morphins aus alkalischem Amylalkohol in saures Wasser meist unterlassen; er reinigte dadurch, dass er die Amylalkoholauszüge eindunstete, den Rückstand, um nicht lösliche Beimengungen zu entfernen, sofort 3 bis 4mal mit wenig schwefelsäurehaltigem Wasser aufnahm, jedesmal filtrirte und dann Reactionen anstellte.

Scheibe[40]) schlägt folgendes Verfahren vor: die zerkleinerten Leichentheile werden mit säurehaltigem Wasser extrahirt (Harn und andere Flüssigkeiten werden vorher durch Eindampfen concentrirt), die vereinigten Auszüge filtrirt und bis zur Syrupconsistenz eingedampft. Das weitere Verfahren seiner Abscheidung ist bis zur Ausschüttelung des Morphins in den Hauptpunkten dasselbe wie das bei Dragendorff angegebene. Scheibe gebraucht zum Ausziehen des Morphins nicht ammoniakalischen Amylalkohol sondern ein Gemisch von 10 Theilen Aether und 1 Theil Alkohol (95 %), welches er der wässerigen, vorher eingedunsteten, dann mit verdünnter Säure aufgenommenen und filtrirten Flüssigkeit hinzusetzt; hierauf übersättigt er mit Ammoniak und schüttelt dann das Alkaloid aus.

Natürlich werden alle Methoden danach modificirt, was man gerade zu untersuchen hat. Wir müssen diese speciellen Fälle hier im einzelnen besprechen.

1. Methoden für Organe.

Gehirn, Nervenmasse, Leber (auch dickflüssigen Magendarminhalt und Fäcalsubstanzen) lässt Dragendorff im Mörser gleichmässig zerkleinern und dann wie Blut (siehe daselbst) behandeln.

Marmé[33]) empfiehlt für Leber, Lungen, Nieren, Gehirn folgendes Verfahren: das betreffende, mit Salzsäure angesäuerte, fein zerhackte Object wird warm extrahirt, colirt, ausgepresst; die Colaturen werden wie Harn (siehe daselbst) weiter behandelt, jedoch mit dem Unterschiede, dass der von Spiritus befreite saure wässerige Rückstand vor der Filtration mit einer Mischung von gleichen Raumtheilen Aether und Chloroform geschüttelt werden muss.

2. Methoden für Blut.

Landsberg[28]) gebraucht, um Morphin aus Blut zu isoliren, dieselbe Methode, die er beim Harn anwendet (siehe daselbst).

Marmé setzt zu dem zu untersuchenden Blute Glaubersalz hinzu, säuert mit Essigsäure an und kocht auf. Das klare Filtrat wird bis zum Auskrystallisiren des Glaubersalzes verdampft, Spiritus hinzugesetzt, ausgezogen, filtrirt, eingedunstet, und der saure wässerige Rückstand mit Amylalkohol weiter behandelt (siehe Harn).

Dragendorff säuert das Blut mit H_2SO_4 an; es wird hierauf dasselbe stark geschüttelt, nach 1—2 Stunden mit 4—5 Theilen Alkohol versetzt, 12—24 Stunden das Gemisch macerirt und endlich filtrirt. Das Filtrat wird dann nach seinem oben (S. 118) angegebenen Gang weiter behandelt. Die Hauptsache, bemerkt Autor, ist hier, im Alkohol eine möglichst feine Vertheilung der bezüglichen Körpertheile (Blut,

Hirn etc.) zu erlangen. Auch das Blut giebt nur dann ein sicheres Resultat, wenn es mit Alkohol ein ganz feinkörniges Coagulum gebildet hat, von dem der Weingeist sich leicht abfiltriren lässt.

Tauber[44]): Das Blut wird auf das Vierfache mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure schwach angesäuert und durch Kochen zur Coagulation gebracht. Darauf colirt man, wäscht mit angesäuertem Wasser den Rückstand aus, versetzt das Filtrat mit Bleiessig und wäscht den sich bildenden Niederschlag zuerst mit Wasser, dann 95° Alkohol aus. Das Filtrat wird von Alkohol befreit, mit Schwefelwasserstoff das anwesende Blei entfernt, die Lösung mit ammoniakalischem Amylalkohol ausgeschüttelt, letzterer verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das Morphin durch feingepulvertes Natriumbicarbonat ausgeschieden.

3. Methoden für Speichel.

Um aus Speichel oder Magensaft Morphin zu erhalten, versetzt Marmé[33]) dieselben gewöhnlich erst mit dem vielfachen Volumen Spiritus, filtrirt und behandelt weiter wie bei Harn (siehe daselbst).

Rosenthal[39]) dunstet den Speichel ein, erhitzt einige Zeit den Rückstand nach Zusatz von Alkohol und etwas Weinsäure unter Umrühren mit einem Glasstabe, filtrirt den Alkohol und verdunstet denselben. Dann erst folgt er — wie er sagt — dem von Autenrieth in seiner Auffindung der Gifte vorgeschriebenen Weg, d. h. er alkalisirt nun den mit Wasser aufgenommenen Verdunstungsrückstand mit Ammoniak und schüttelt öfters mit Chloroform aus.

4. Methoden für Fäces.

Marmé[33]): Zur Untersuchung der Fäces von Thieren und Menschen sind die Dejectionen im Luftbade rasch zu trocknen; sie werden dann gepulvert, mit salzsäurehaltigem Spiritus warm extrahirt, filtrirt und der Filterrückstand ausgewaschen. Es wird der Spiritus hierauf unter Wasserzusatz verdunstet, der wässerige Rückstand nach völliger Abkühlung filtrirt, das saure Filtrat zuerst mit der Mischung aus gleichen Theilen Aether und Chloroform und danach mit Amylalkohol weiter behandelt (siehe Harn).

Neumann's[34]) Methode ist grösstentheils die, welche Tauber zur Abscheidung des Morphins aus Fäces benutzte. Ebendaselbst sind auch einige Ergänzungen Neumann's angeführt.

Tauber[44]): Die Fäces werden lufttrocken gemacht, fein zerrieben und mit salzsäurehaltigem destillirtem Wasser auf dem Dampfbade digerirt. Die unlöslichen Rückstände, z. B. Fett, Verunreinigungen, Haare, Sand etc., werden abfiltrirt, das Filtrat fast bis zur Trockne eingedampft, mit Alkohol aufgenommen und nach längerem Stehen filtrirt. Behufs Entfärbung setzt man Bleiessig hinzu, filtrirt, wäscht mit Wasser, dann mit Alkohol den Niederschlag aus, und entbleit mit Schwefelwasserstoff. Man dunstet das Filtrat ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf, setzt Natrium bicarbonicum hinzu und wägt den hier erhaltenen Niederschlag. Tauber glaubte in letzterem

fast nur Morphin gefunden zu haben. Neumann[34]), der dessen Methode controllirte, erhielt ebenfalls einen Niederschlag, Morphin fand sich aber nicht vor. Neumann erhielt jedoch im alkalisch reagirenden Filtrat des mit Natrium bicarbonicum gefällten Niederschlages nach Ansäuern mit Salzsäure, dreimaligem Aufschütteln mit Amylalkohol, hierauf mit Essigäther und Zusatz von überschüssiger Natronlauge, in dem nun verdunsteten Rückstande nur qualitativ nachweisbare Morphinmengen.

Landsberg[28]) benutzte zur Morphinabscheidung aus den Fäces den Weg, welchen er für den Harn angegeben hat.

5. Methoden für Harn.

Dragendorff schüttelt mehrmals die Harnmengen erst aus saurer Lösung (Schwefelsäure), dann aus alkalischer (Ammoniak) mit Amylalkohol aus. Letztere Auszüge werden der schon angegebenen Behandlung unterzogen.

Der Dragendorff'schen Methode schlossen sich Kauzmann und Schneider[42]) an. Bornträger[5]) und Vogt[47]) benutzten den Otto-Dragendorff'schen Weg. Stolnikow[43]) benutzte gleichfalls Dragendorff's Gang, jedoch wählte er statt der Schwefelsäure die Salzsäure und digerirte die damit angesäuerte Harnmenge mehrere Stunden lang. Wormley[49]) engte den auch mit Salzsäure angesäuerten Harn auf ein kleines Volum ein, verfolgte aber dann den Dragendorff'schen Weg.

Landsberg[28]) säuert den Harn mit Essigsäure an, ebenso Wislicenus[48]) und Eliassow[14]); Burkart[9]) gebraucht zum Ansäuern Schwefelsäure, Marmé und Donath[12]), auch Tauber und Neumann die Salzsäure; alle diese Autoren dampfen den Harn bis etwa Syrupconsistenz ein, ausser Marmé, der denselben vorsichtig auf $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ Vol. und Donath, der auf ca. $^1/_{10}$ Vol. einengen.

Den Verdampfungsrückstand zieht Landsberg mit starkem Alkohol aus. Nach Verjagen desselben wird der Rückstand in Wasser gelöst und wieder angesäuert. Diese Lösung wird mit heissem Amylalkohol geschüttelt und weiter nach dem Dragendorff'schen Weg behandelt.

Burkart übergiesst den nicht bis zur Trockene abgedampften und erkalteten Harn mit 50—60 ccm absoluten Alkohols, lässt das Gemisch 2—3 Stunden unter mehrfachem Umrühren stehen, filtrirt und behandelt den Filterrückstand nochmals mit absolutem Alkohol. Die beiden Filtrate werden bis zur Syrupconsistenz eingedampft, der abgekühlte Rückstand mit schwach angesäuertem (Schwefelsäure) Wasser extrahirt und nach 12 Stunden filtrirt. Man schüttelt bei 60—80° C. so lange mit Amylalkohol, bis derselbe nichts mehr aufnimmt. Hierauf wird das Alkaloid nach Zusatz von Ammoniak und Erhitzen der Flüssigkeit auf 60—80° C. in Amylalkohol übergeführt.

Marmé versetzt den erkalteten dünnflüssigen Harn nach und nach, um harziges Zusammenballen zu vermeiden, mit kleinen Quantitäten Spiritus von 0,83 spec. Gew. und zwar so lange, bis bei weiterem Zusatz keine Trübung mehr erfolgt; dann wird filtrirt, das Filtrat

vorsichtig eingedunstet, vom Spiritus völlig befreit, nöthigenfalls mit etwas Wasser versetzt und wieder filtrirt; hierauf wird mit auf 80°—90° C. erhitztem Amylalkohol aus sauer, dann aus mit Ammoniak alkalisch gemachter Lösung geschüttelt. Die letzteren Amylalkoholauszüge werden durch ein trockenes Filter filtrirt; da diese nach Marmé bei ihrem Eindunsten sich grün oder blau färbten, so führt er das Morphin aus denselben durch Schütteln in säurehaltiges Wasser über und aus diesem wieder in angegebener Weise in Amylalkohol. Beim Eindunsten desselben muss der Rückstand — sagt er — farblos sein; unreine Rückstände sollen nach Möglichkeit vermieden werden.

Wislicenus nimmt den Rückstand mehrmals mit absolutem Alkohol auf (harziger Rückstand), verdunstet die Auszüge, setzt etwas Wasser zu und schüttelt erst aus essigsaurer, dann aus ammoniakalischer Lösung bei ca. 70° C. 2—3 Mal mit Amylalkohol aus. Letztere Auszüge verdunstet er und gebraucht den braunen, — wie er bemerkt — zurückbleibenden Rückstand zum Anstellen von Farbenreactionen und zum Ueberführen in Krystallformen.

Donath: Der eingeengte Harn wird mit Mayer's Reagens (Kaliumquecksilberjodid) versetzt, der gefällte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, dann filtrirt, eingedampft und mit heissem Alkohol in ammoniakalischer Lösung event. vorhandenes Oxydimorphin ausgeschieden. Das Morphin enthaltende Filtrat dunstet man ein, löst mit wenig heissem salzsäurehaltigem Wasser den Rückstand und macht die erhaltene Lösung durch Ammoniak schwach alkalisch. Nach einigem Stehen wird das ausgefällte Morphin abfiltrirt, getrocknet und gewogen.

Eliassow verfährt nach der angegebenen Wislicenus'schen Methode; nur gebraucht er zum Schluss zum Ausziehen des Morphins statt des ammoniakalischen Amylalkohols den Essigäther, ebenso schüttelt er nach saurer Amylalkoholbehandlung noch drei Mal mit saurem Essigäther aus.

Tauber: Der Rückstand wird in Alkohol aufgenommen, filtrirt, eingedunstet, mit Wasser versetzt, Bleiessig hinzugesetzt und wie bei Fäces weiter behandelt. Beim Auswaschen des durch Natrium bicarbonicum erhaltenen Niederschlages wurde von Tauber eine Correctur angeordnet, wobei für jeden Cubikcentimeter Waschflüssigkeit 1 mg Morphin hinzugerechnet werden soll.

Neumann benutzte zu seinen Bestimmungen den von Tauber angegebenen Abscheidungsweg. Zum Schluss säuert er das vom Natriumbicarbonicum-Niederschlag erhaltene Filtrat an, reinigt mit Amylalkohol, macht mit Natronlauge alkalisch und schüttelt das Alkaloid mit Essigäther aus.

Notta und Lugan[35]) setzten zu Harn Bleiessig hinzu, filtriren den Niederschlag, entfernen im Filtrate das Blei mit Schwefelsäure (1 : 10), filtriren nochmals, fügen überschüssiges Ammoniak hinzu und schütteln mit heissem Amylalkohol aus. Hierauf führen sie das Alkaloid durch Schütteln in schwefelsäurehaltiges Wasser über und aus diesem nach Ammoniakzusatz wieder in neuen Amylalkohol.

Zum Schluss sei hier nur noch eine in jüngster Zeit von Kippenberger[23]) empfohlene Methode erwähnt, die für die Isolirung mancher Alkaloide aus fettreichen Organen und thierischen Körpertheilen be-

stimmt ist. Die Methode gründet sich darauf, dass der Autor die betreffenden alkaloidhaltigen Objecte mit einer reichlich Gerbsäure enthaltenden Glycerinlösung 2 Tage lang bei 40° C. extrahirt, dann die Lösung von festen Substanzen abpresst, durch Erhitzen auf ca. 50° C. von Blut und gelösten Albuminstoffen befreit, sodann nach Erkalten filtrirt, behufs Entfettung zweimal mit Petroläther ausschüttelt, letzteren durch Erwärmen entfernt und das betreffende Alkaloid nun zunächst aus saurer, dann aus alkalischer (Kaliumbicarbonat) Lösung mit Chloroform ausschüttelt. Es folgt eine Ausschüttelung mit alkoholhaltigem Chloroform aus alkalischer Lösung und endlich eine solche mit ätherhaltigem Chloroform unter eventuellem Zusatz von Kochsalz; die Lösung reagirt entweder sauer oder alkalisch. Aus einem Gemenge von 0,1 g Morphin mit Leichentheilen konnte Kippenberger bei einem Versuche 0,0932 g Morphin isoliren; fast 7 mg Morphin gingen somit verloren.

Bei meinen Arbeiten habe ich letztere Methode nicht berücksichtigen können.

II. Einige Bemerkungen über die Abscheidungsmethoden.

Um eine erfolgreiche und möglichst schnelle Isolirung des Morphins zu bewerkstelligen, suchte auch ich mir einen Weg zusammenzustellen. Es sei in dieser Hinsicht zunächst bemerkt, dass mir die besten Resultate im Wesentlichen der Dragendorff'sche Isolirungsgang geliefert hat. Meine auf diesem Gebiete gesammelten Erfahrungen veranlassten, wie schon mehrere Autoren vor mir (z. B. hinsichtlich des Ansäuerungs- und Ausschwenkungsmittels), natürlich auch mich gewisse Aenderungen des genannten Weges vorzunehmen, welche ich gleichzeitig mit einigen Bemerkungen über einzelne Manipulationen und Agentien vorzugsweise der neueren Methoden wiedergeben will. Die älteren Methoden dagegen seien nur gelegentlich kurz berührt, da ja Dragendorff deren wesentlichste Mängel in der Erm. d. G. schon zur Genüge erörtert hat.

Was das Ansäuerungsmittel betrifft, habe ich unter den bisher in Anwendung gekommenen Säuren: Oxalsäure, Weinsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Salzsäure, die letztgenannte bei meinen Untersuchungen (ausser bei Speichel, Magen und dessen Inhalt; siehe darüber später) als geeignetste befunden, da sie hauptsächlich die Eigenschaften der Flüchtigkeit beim Erhitzen, vereint mit der grossen Beständigkeit ihrer Verbindung mit Morphin als Salz aufweist. Die Stas'sche Methode und deren vielfache Combinationen, die noch gegenwärtig angewandt werden und sich darauf stützen, Alkaloide resp. Morphin aus angesäuerten, feinzertheilten thierischen Organen sofort mit Alkohol auszuziehen, dürften nicht als ebenso geeignet anzusehen sein, wie die Abscheidungswege, welche das Ausziehen des betreffenden Alkaloides erst mit säurehaltigem Wasser vorschreiben. Letztere Methoden vermögen durch Einwirkung der Säure mit dem Wasser auf die Organtheilchen ein leichteres Aufschliessen derselben und in

Folge dessen ein recht vollständiges Ausziehen des Alkaloides zu bewerkstelligen, während angesäuerter Alkohol die organischen Substanzen coagulirt, einen Theil des Alkaloides ins Coagulum einhüllt, so dass dieser auch durch mannigfache Operationen nicht so vollständig wiedergewonnen werden kann.

Das Aufschliessen mit säurehaltigem Wasser geschieht am zweckmässigsten unter etwa fünf Minuten lang andauerndem Erhitzen des Untersuchungsgemisches auf dem Dampfbade. Es folgt eine Neutralisation der Säure mit Ammoniak, hierauf ein Coliren vermittelst Flanells. Diese drei Manipulationen bilden meinen zahlreichen Beobachtungen nach einen überaus wichtigen Umstand bei der Isolirung des Morphins und zwar — ich betone es — aus frischen Organen. Liegen solche vor, so findet nach vorschriftsmässigem Erhitzen beim Abstumpfen der Säure eine Ausscheidung einer grossen Menge organischer Substanzen statt, die durch die Säure ursprünglich in Lösung gegangen waren. Ein Coliren durch Flanell entfernt rasch und leicht diese ausgeschiedenen Producte. Ein relativ grosser Theil des eingedampften Colaturenrückstandes wird durch den nun hinzugesetzten absoluten Alkohol noch ausgefällt, und man erhält bei dem von mir weiterhin angegebenen Abscheidungsverfahren einen Alkaloidrückstand, der nicht nur zum qualitativen Nachweis, sondern auch zur quantitativen Bestimmung sehr gut verwerthet werden kann.

Das soeben beschriebene Verfahren würde nicht nur für Morphin, sondern auch für andere Alkaloide und zwar nicht sowohl bei forensischen Vergiftungsfällen als vielmehr bei Thiervergiftungsversuchen die erwähnten Dienste leisten, da ja im letzteren Fall uns stets frische Organe zu Gebote stehen.

Anders dagegen verhält es sich mit angesäuerten Organen, die auch frisch, aber längere Zeit der Wärmezufuhr ausgesetzt werden. Ein länger als ca. 5 Minuten andauerndes Erhitzen auf dem Dampfbade oder ein Digeriren oder Maceriren der angesäuerten Untersuchungsobjecte, das nach den anderen Methoden oft mehrere Stunden, meist 12—24 Stunden fortdauert, ist nach von mir angestellten Versuchen nicht nur überflüssig und zeitraubend, sondern erschwert mitunter sehr wesentlich die Isolirung des betreffenden Alkaloides. Es bilden sich in diesem Fall mit steigender Erhitzungsdauer eine um so grössere Zahl organischer Producte, die durch die Säure gelöst, aber jetzt nicht mehr durch Neutralisation mit Ammoniak zur Abscheidung gelangen, ferner bei recht langem Erhitzen auch nicht durch Alkohol gefällt werden, sondern mehr oder weniger wie Alkaloide reagiren, d. h. in Alkohol löslich sind und zum Theil von Ausschwenkungsmitteln, wie von saurem und ammoniakalischen Amylalkohol, weniger von Essigäther aufgenommen werden, mit Alkaloidreagentien wie Kaliumquecksilberjodid, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, zum geringen Theil selbst mit Ammoniak und Natrium bicarbonicum Fällungen verursachen und hierdurch namentlich bei quantitativer Bestimmung des Morphins zu Fehlerquellen Veranlassung geben können und oft schon gegeben haben (cf. Tauber pag. 39). Aeusserst hinderlich werden die besagten Fällungen, wenn es sich darum handelt, das Morphin nach Reinigen der Untersuchungsflüssigkeit schliesslich mit Essigäther auszuziehen. Es bilden sich in der Bürette bei längerem Stehen zwei

Schichten, eine untere Wasserschicht und eine darüber stehende coagulirte Essigätherschicht. Es ist hier nöthig, zuerst die untere Flüssigkeit abzulassen und zu dem nachbleibenden Coagulum am besten noch Essigäther und dann Calciumoxyd hinzuzusetzen. Letzteres nimmt hierbei Wasser auf und setzt sich als dickliche Masse zu Boden, während der Essigäther nun klar geworden, sehr bequem durch Abgiessen von der oberen Mündung der Bürette aus mittelst Filtration (siehe später) auf ein Uhrglas gebracht werden kann.

Ein sehr ähnliches Verhalten wie das eben geschilderte (länger als 5 Minuten erhitzt) zeigen auch Producte, die bei Fäulniss von Organen in desto grösserem Masse sich bilden, je weiter die Fäulniss fortgeschritten ist. Ich habe Beobachtungen gemacht, dass Organe unzerkleinert oder zerkleinert, ohne oder mit Säurezusatz beim Stehen bei ca. 15° C. im Verlauf eines Tages schon eine Anzahl Producte entstehen lassen, die gegen Alkohol, Ausschwenkungsflüssigkeiten, Alkaloidreagentien, Natrium bicarbonicum sich analog den oben beschriebenen Substanzen verhalten. Dass in diesem Fall zum geringen Theil sogenannte Fäulnissalkaloide (Ptomatine) sich gebildet haben, ist wahrscheinlich, dass aber die durch längeres Erhitzen von frischen Organen bei Säureanwesenheit entstandenen Producte als solche angesehen werden könnten, möchte ich in Abrede stellen, denn ihre Bildung lässt schon gegen diese Annahme sprechen. Man könnte sie eher den Albumosen und peptonartigen Körpern beiordnen, deren eventuelles Vorkommen und Verwechselung mit Alkaloiden schon Dragendorff mit Recht Erwähnung thut.

Meine weiteren jetzt zu beschreibenden Trennungsmanipulationen beziehen sich nur auf frische und kurze Zeit (ca. 5 Minuten) erhitzte Organe. Der Trennungsweg für faulende Objecte, der sehr ähnlich sich verhält, wird am Ende dieses Abschnittes angegeben werden.

Nach Neutralisation der Säure mit Ammoniak wird, wie schon erwähnt, die Flüssigkeit durch Flanell colirt. Kauzmann giebt allerdings an, dass er seine Säure (Schwefelsäure) ebenfalls neutralisire; da Kauzmann jedoch seine angesäuerte Flüssigkeit ca. 12 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von 60—80° C. digerirt hatte, konnte er durch das Abstumpfen der Schwefelsäure nur erreichen, dass beim Eindampfen der Flüssigkeit die Schwefelsäure nicht auf das Alkaloid zersetzend einwirkte.

Die neutral reagirenden Colaturen werden nun mit Ausnahme der von der Leber gewonnenen fast bis zur Trockne eingedampft und das Alkaloid mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die Alkoholmengen werden hierauf im Gegensatz zu den anderen Methoden, die ein Stehen derselben bis selbst 24 Stunden (Kauzmann) vorschreiben, sofort durch ein Papierfilter filtrirt; das Filtrat wird bei ca. 50° bis zur Trockne eingedunstet, der Rückstand zweimal mit reichlichen Wassermengen angerührt und letztere jedes Mal für sich wieder auf dem Dampfbade verdampft.

Das Coliren ist allerdings bei vielen Methoden vorgeschrieben; welches Mittel jedoch dazu gebraucht werden soll, lässt sich meistens aus der Literatur nicht ersehen; die Erdmann-Uslar'sche Methode schreibt Leinwand vor. Ich bediente mich mit bestem Erfolg des Flanells; Leinwand und Seidenzeug erwiesen sich wegen der leicht

eintretenden Verstopfung der Poren durch Fette und schleimige Substanzen besonders faulender Organe als unbrauchbar. Absoluten Alkohol habe ich deshalb angewandt, weil er mehr Verunreinigungen entfernt, als wasserhaltiger. Eine Filtration der aus thierischen Organen erhaltenen Auszüge durch Filtrirpapier ist zweckmässig erst dann vorzunehmen, wenn dieselben von Schleim-, Fett- oder denen ähnlichen Substanzen schon befreit sind. Im entgegengesetzten Fall tritt leicht Verstopfung der Poren ein, die Filtration wird unterbrochen, oder das Auswaschen des Alkaloides ist kein genügendes, und wir erleiden mit einem Zeitverlust auch einen Alkaloidverlust. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass an diesem Uebelstande mehr oder weniger alle bisherigen Ausschwenkungsmethoden leiden; sie schreiben hier und dort eine Filtration durch Filtrirpapier vor, wo keine aus den angeführten Gründen vorgenommen werden dürfte. Einen möglichst alkoholfreien Rückstand versuchte ich aus dem Grunde zu erzielen, damit keine Möglichkeit geboten würde, dass Alkohol bei dem weiteren Gang sich mit Amylalkohol vereinige (Alkaloidverlust). In älterer Zeit versuchte man den Alkohol dadurch zu verjagen, dass man durch die bis zur Syrupconsistenz eingeengte alkoholische Flüssigkeit einen Luftstrom (Stas) leitete; die neueren Methoden lassen letztere ohne jegliche weitere Manipulation sofort mit saurem Amylalkohol ausschwenken.

Nach möglichst vollständigem Entfernen des Alkohols aus allen den zu untersuchenden Rückständen, hielt ich es am vortheilhaftesten, dieselben nach Aufnahme mit Wasser und einem Tropfen Salzsäure in einem Reagensglase auf je 3—4 ccm Flüssigkeit, den Rückstand aus Leber aber bis auf 6 ccm incl. Waschwasser zu bringen. — Für dieses, ebenso für die folgenden Kapitel, möchte ich betonen, dass ich zu den von mir angestellten Untersuchungen an thierischen Organen fast ausschliesslich Katzen verwandt habe. — Es folgt hierauf, ohne dass der von mir in Wasser aufgenommene Rückstand im Gegensatz zu den anderen Methoden filtrirt wird, ein dreimaliges Ausschwenken mit Amylalkohol, zweimal kalt, das dritte Mal heiss. Der Amylalkohol entfernt dabei die in der Flüssigkeit ungelöst gebliebenen, wie die Mehrzahl der gelösten Verunreinigungen. Der wässerigen Flüssigkeit noch anhaftende Amylalkoholspuren werden darauf durch ein einmaliges Ausschwenken mit Essigäther beseitigt. Letzterer befreit dabei dieselbe zugleich von organischen Substanzen, die in geringer Menge sonst in ammoniakalischem Aether mit Morphin zusammen übergehen würden. Nach Abheben auch dieses Reinigungsmittels wird die Säure der Untersuchungsflüssigkeit durch Ammoniak möglichst neutralisirt, Essigäther hinzugesetzt, auf ca. 70 ° C. erhitzt, heisse concentrirte Natriumbicarbonatlösung hinzugesetzt — nicht etwa Ammoniak oder Natronlauge, da Morphin in deren Ueberschuss sich löst — und durch ein sofortiges, nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken der Flüssigkeiten im Reagensglase das Morphin in den Essigäther übergeführt.

Was nun die für Morphin bekannten Aufnahmeflüssigkeiten betrifft, so kann ich mich, wie auch schon andere Autoren vor mir (z. B. Eliassow), nur für Essigätheranwendung aussprechen, da letzteres Ausschwenkungsmittel meinen Versuchen nach nicht nur

eine für den Nachweis genügende Menge Morphin aufnimmt, sondern auch für Krystallerzeugung sehr geeignete Isolirungsrückstände erzielen lässt.

Chloroform ist hauptsächlich wegen seines zu langsam vor sich gehenden Aufnahmevermögens von Morphin, schon von Kauzmann, Dragendorff und anderen Autoren als nicht geeignet befunden worden. Ich schliesse mich deren Ansicht an; besonders dürfte Chloroform da nicht zur Anwendung kommen, wo es sich in einem zu untersuchenden Organe um eine geringe (weniger als ein Milligramm) Morphinmenge handelt.

Was den Amylalkohol anlangt, so dient er ja als ein anerkanntes, überaus schätzbares Mittel, mannigfache organische Substanzen (darunter Ptomatine) aus Flüssigkeiten thierischer Organe in sich aufzunehmen. Er zeigt jedoch eine so grosse Neigung zu den genannten Substanzen, dass nach wiederholtem Ausschwenken mit stets neuen Amylalkoholmengen immer noch solche von ihm aufgenommen werden. Dieses beweist der nach dem Verdunsten des Amylalkohols auf dem Uhrglase verbleibende harzige Rückstand, welcher auch nach stundenlangem Erhitzen bei 100° nicht viel reiner wird. Es ist erklärlich, dass hierbei die Empfindlichkeit sowohl der Farbenreactionen auf Morphin, sowie derjenigen Reactionen, wobei der Rückstand in für Morphin characteristische Krystallformen übergeführt wird, ebenfalls sehr herabgesetzt wird. Der genannte nicht flüchtige harzige Rückstand stammt offenbar zum Teil vom Amylalkohol selbst, der unter Mitwirkung von Luft und der in ihm enthaltenen oben bemerkten Substanzen beim Verdunsten einen Modificationsprocess erleidet. Dragendorff[13]) macht schon auf diesen Vorgang aufmerksam. Als Uebelstände des Amylalkohols, wenn auch als geringere, seien nur noch dessen hoher Siedepunkt (ca. 132°) und die beim Verdunsten die Schleimhäute namentlich der Respirationsorgane angreifenden Dämpfe erwähnt. Vergl. über den Amylalkohol auch Polstorff, Chemiker-Zeitung 1896, Nr. 69, p. 662.

Eines neuen Aufnahmemittels für Morphin ist von Dragendorff Erwähnung gethan: es ist das Amylacetat. Ich hatte Gelegenheit mit demselben einzelne Versuche an Morphin enthaltenden Organflüssigkeiten anzustellen, muss jedoch namentlich zwei Umstände hervorheben, die gegen die Anwendung dieses Mittels bei der Abscheidung des Morphins sprechen dürften. Es ist erstens der sehr hohe Siedepunkt des Amylacetats, zweitens der auch hier, wenn auch etwas geringer als beim Amylalkohol auftretende harzige Rückstand.

Weiter möchte ich die Besprechung einiger für einzelne Untersuchungsobjecte nicht erwähnten besonderen Manipulationen folgen lassen.

Bei der Leber hielt ich es für nothwendig, zum Ausziehen des Morphins eine zweimalige Behandlung mit Alkohol vorzunehmen.

Hinsichtlich der Speicheluntersuchung schliesse ich mich insofern Rosenthal[39]) an, als er die recht hinderlichen Mucinsubstanzen mit Weinsäure und absolutem Alkohol aufschliesst. Im weiteren Trennungsgang wählte ich jedoch statt des von ihm angewandten Chloroforms und Ammoniaks aus oben schon erörterten Gründen Essigäther und Natriumbicarbonat.

Da Morphin im Blute meinen Beobachtungen nach (auch nach Jussewitsch) namentlich im Serum sich vorfand, welcher Umstand für andere Alkaloide durch Untersuchungen verschiedener Autoren schon festgestellt worden ist, so stellte ich bei qualitativen Versuchen das den vergifteten Katzen entzogene Blut zum Zweck der spontanen Trennung des Serums von den Blutkörperchen in einem Glascylinder auf 24 Stunden in einen kühlen Raum; bei meinen quantitativen Bestimmungen dagegen habe ich die ganze Blutmenge, also ohne das Absetzen abzuwarten, sofort in Behandlung genommen. — Ich trennte im ersten Falle hierauf mittelst Pipette das Serum von den Blutkörperchen und setzte es unter beständigem Rühren mit einem Glasstabe sehr allmählig der 15fachen Menge von siedendem Wasser zu, die während des ganzen Processes bei 100° erhalten werden muss. Nach Zufügen der ganzen Serummenge bewirkt ca. 1 Tropfen Essigsäure (das Blutserum reagirt alkalisch) in der Regel schon Coagulation der Eiweisskörper; Zusatz von etwas Chlornatrium oder auch Natriumsulfatlösung (cf. Marmé) beschleunigt oft das Eintreten derselben. Die vom Coagulum abstehende Flüssigkeit wird colirt und nach meinem Gang weiter behandelt. Die Menge des Coagulums ist, falls nur Serum verwendet worden war, relativ gering und die Farbe grau. Falls aber ganzes Blut, d. h. Serum plus Blutkörperchen zur Coagulation gebracht werden soll, muss die Menge des kochenden Wassers 20mal grösser sein als die des Blutes. Das entstehende Coagulum ist sehr voluminös und seine Farbe rothbraun. Die Farbe der Colatur ist, falls richtig vorgegangen wird, in beiden Fällen fast farblos. Das Coliren muss rasch geschehen, während die Masse noch heiss ist.

Um das Morphin aus Harn zu isoliren, schwenke man ihn nach schwachem Ansäuern, zuerst ohne ihn einzuengen, 2mal mit Amylalkohol aus und dunste ihn dann vorsichtig unter wiederholten Amylalkoholausschwenkungen (cf. Marmé) bei ca. 50° C. auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens ein. Es folgen Essigäther, Natriumbicarbonatzusatz etc. Der Verdunstungsrückstand weist noch Harnsäure und Harnstoffkrystalle auf. Um einen Rückstand jedoch zu erhalten, der auch zur quantitativen Bestimmung gut verwendet werden kann, hielt ich es für unbedingt nothwendig noch einmal den Process des Ausschwenkens vorzunehmen. Der Rückstand wird zu diesem Zweck mit angesäuertem Wasser auf 2—5 ccm Flüssigkeit (je nach vorhandener Morphinmenge) gebracht und im Reagensglase zuerst mit Amylalkohol 2mal ausgeschwenkt, dann neutralisirt etc.

Für frische Organe, die länger als ca. 5 Minuten bei Anwesenheit von Säure erhitzt werden, sowie auch für nicht mehr frische Organe, gestaltet sich der Abscheidungsweg etwas anders als der vorher beschriebene. Eine Neutralisation der angesäuerten Organflüssigkeit mit Ammoniak nützt oft gar nichts, besonders wenn der Fäulnissprocess recht vorgeschritten ist, oder andererseits, wenn frisch angesäuerte Organe einer lang andauernden Wärme ausgesetzt sind; in diesem Falle werden nämlich nur sehr geringe Mengen organischer Substanzen ausgeschieden. Nach Eindampfen der Untersuchungsflüssigkeit bis zur dicklichen Consistenz bewirkt der Zusatz von absolutem Alkohol gleichfalls nur geringe (mitunter gar keine) Ausfällung von anwesenden Beimengungen. Die Alkoholauszüge werden

dann nicht durch Filtrirpapier, sondern durch entfettete Watte filtrirt. Die Filtrate werden bis fast zur Trockne verdunstet, häufig bis zur Syrupconsistenz, und der hierbei erzielte Rückstand (ausser bei Speichel) noch einmal mit absolutem Alkohol unter Verreiben mit einem Glasstabe behandelt und wieder durch entfettete Watte filtrirt. Das Verdunsten und Entfernen des Alkohols geschieht wie beim vorher beschriebenen Verfahren. Der Verdunstungsrückstand wird mit 5—10 ccm, bei Leber selbst mit 15 ccm Wasser aufgenommen (mitunter noch mehr). Abgesehen von dem oben erörterten gelatinösen Coagulum, welches hier oft beobachtet werden kann, gestaltet sich die weitere Abscheidung des Morphins der früher beschriebenen analog. Da geringe Verunreinigungen im Morphiumverdunstungsrückstande genannter Organe stets vorkommen, so kann derselbe nicht gut zur quantitativen Bestimmung speciell für die mit Mayer's Reagens verwerthet werden, wohl aber zu Farbenreactionen und Reactionen mit Krystallbildung.

In diesem und den folgenden Capiteln gebrauche ich statt des Ausdrucks „das Morphin ausschütteln" für meinen Gang das Wort „ausschwenken". Letzterer Ausdruck kommt mir zweckentsprechender vor. Ordentlich Ausschütteln befördert nämlich nur eine leicht sehr unangenehm werdende gelatinöse Coagulation, während ein nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken nach Möglichkeit solche vermeidet; die Aufnahmefähigkeit für Alkaloide resp. Morphin wird hierdurch keineswegs vermindert.

Ich wende mich nun zur systematischen Darstellung meines eigenen Ganges.

III. Gang meiner Untersuchung (für frische Organe).

A. Das möglichst fein zerstossene und zerriebene Untersuchungsobject wird mit ca. 300—400 ccm destillirtem Wasser angerührt; dem Gemisch setzt man ca. 7 Tropfen officinelle Salzsäure (Acid. hydrochlor. dilut. vom spec. Gew. 1,061) hinzu und erhitzt dasselbe unter Umrühren in einer Porcellanschale auf dem Dampfbade bis höchstens 5 Minuten. Die Säure wird hierauf mit Ammoniakflüssigkeit möglichst abgestumpft, wobei sich ein Bodensatz von der nun fast farblos darüber stehenden Flüssigkeit abscheidet. Letztere wird durch vorher angefeuchteten Flanell colirt, der Rückstand auf demselben 2mal mit heissem Wasser ausgewaschen, abgepresst und die vereinigten Colaturen dampft man nun bei 100° fast bis zur Trockne ein.

B. Den schwach feuchten, hierbei erzielten Rückstand übergiesst man mit genügender Menge absoluten Alkohols und verreibt die sich dabei ausscheidenden organischen Substanzen mit einem flach zugehenden Glasstab zu einem feinen gleichmässigen Schlamm. Es folgt eine Filtration der Auszüge vermittelst eines vorher mit Alkohol getränkten Papierfilters, ein Verdunsten des Alkohols bei ca. 50° und zweimalige Aufnahme des Rückstandes in Wasser, wobei jedesmal letzteres unter stetem Rühren auf dem Dampfbade wieder verdampft

wird. Der Rückstand, welcher das etwa gepaart gewesene Morphin zerlegt enthält, wird nun in Wasser aufgenommen, mit einem Tropfen Salzsäure angesäuert und incl. Waschwasser, aber ohne vorhergegangene Filtration auf 3—5 ccm Flüssigkeit ins Reagensglas gebracht (nur die Leber bringt man auf ca. 6 ccm). Hierauf schwenkt man die Flüssigkeit zwei Mal mit dem gleichen Volum Amylalkohol erst kalt, ein drittes Mal heiss aus (zuerst 1/4 Minute, dann 1, zuletzt 5 Minuten). Nach Abheben des sich jedesmal gut in der Scheidebürette abtrennenden Amylalkohols werden die noch der wässerigen Flüssigkeit anhaftenden Amylalkoholmengen durch einmaliges warmes Ausschwenken (ca. 1 Minute) vermittelst Essigäthers entfernt. Die wässerige Flüssigkeit wird dann mit Ammoniak neutralisirt, mit Essigäther, wenigstens drei Mal so viel als Flüssigkeit vorhanden, überschichtet, dieses Gemisch auf ca. 70 ° erhitzt, hierauf heisse concentrirte Natriumcarbonatlösung hinzugesetzt und sofort durch ein nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken des Reagensglases (ca. 10 Minuten) das Morphin in den Essigäther übergeführt. Ein drei- bis viermaliges Wiederholen des Ausschwenkens mit stets neuen Essigäthermengen zieht das Alkaloid recht vollständig aus. Um den einzudunstenden Essigäther wasserfrei zu erhalten, entfernte ich mittelst Oeffnen des Krahnes der kurzen breiten Scheidebürette erst die wässerige Flüssigkeit und filtrirte dann die Essigätherauszüge nach vorsichtigem Abgiessen von der oberen Mündung der Bürette aus, durch ein kleines Filter auf ein Uhrglas, und dunstete sie bei ca. 70 ° C. ein.

Bei der Verarbeitung des **Magendarmkanales** der Fleischfresser kommt es darauf an, die Serosa und Muscularis, welche massig entwickelt, daher schwer zu zerkleinern sind und kein Gift oder nur unwägbare Spuren davon enthalten können, von der Mucosa und Submucosa, die an Gift aber sehr reich sein können, abzutrennen. Dies lässt sich durch Abschaben des aufgeschnittenen, glatt auf eine Glasscheibe gelegten Magendarmkanales mittelst eines nichtscharfen Messers bewerkstelligen. Die durch Schaben erhaltenen Schleimhautmassen lassen sich vortrefflich weiter behandeln.

Die Schleimhäute des oberen Dünndarms, unteren Dünndarms, Dickdarms und Magens werden daher in dieser Weise abgeschabt, der schleimhautberaubte Darm mit warmem Wasser noch gut abgespült, um die letzten Reste der anhängenden Schleimhaut zu entfernen und nun jede Schleimhautportion einzeln mit ihrem Spülwasser der Untersuchung nach A. unterzogen. Magenschleimhaut mit Spülwasser wird dabei mit Weinsäure, die anderen mit Salzsäure angesäuert.

Gehirn, Rückenmark, Lungen, Milz, Nieren zerstört und verreibt man im Glas- oder Porcellanmörser, am besten mit einem Holzpistill zu einem gleichmässigen, feinen, halbflüssigen Brei und folgt dann dem Abscheidungsgang nach A.

Die **Leber** wird nach Zerstampfen und feinem Verreiben mit Wasser auf ca. 1 Liter Flüssigkeit gebracht, mit ca. 15 Tropfen Salzsäure angesäuert, 10 Minuten lang erhitzt, mit Ammoniak neutralisirt, colirt, eingedampft jedoch nur bis zum dünnen Syrup, und mit absolutem Alkohol versetzt. Hierauf wird das in Lösung Gehende durch entfettete Watte filtrirt, das nicht gelöste mit neuen Alkoholmengen nachgewaschen, das Filtrat verdunstet, der Verdunstungsrückstand noch

einmal mit absolutem Alkohol aufgenommen und hierauf weiter nach B. behandelt.

Um aus **Speichel** das Morphin zu gewinnen, dunstet man ihn erst ein, digerirt den Rückstand mit weinsäurehaltigem absoluten Alkohol und folgt dem Gang von B. ab.

Was das **Blut** betrifft, so wird, wie schon oben beschrieben worden ist, die ganze Blutmenge oder nur Serum allein sehr allmählig und unter Umrühren zu einer 15- bezw. 20mal grösseren Wassermenge, als das zu untersuchende Object ausmacht, zugesetzt. Das Wasser muss stets Siedetemperatur haben. Hierauf wird ca. 1 Tropfen Essigsäure hinzugesetzt; erfolgt hiernach keine vollständige Coagulation der Eiweisskörper, so füge man etwas Chlornatrium- oder Natronsulfatlösung zu. Die über dem Coagulum abstehende, fast wasserhelle, klare Flüssigkeit wird durch Flanell colirt, der Rückstand ausgepresst. Die Colaturen dampft man gemeinsam fast bis zur Trockne ein und verfährt weiter nach B.

Den sehr schwach angesäuerten **Harn** schwenkt man mit $^1/_5$ bis $^1/_4$ Vol. Amylalkohol 2mal aus; nach Abheben des letzteren dunstet man den Harn bei ca. 50 ° auf das halbe Volumen ein. Es folgt dann wieder ein ca. 2maliges Ausschwenken, wieder das Eindampfen und zwar auf $^1/_{10}$ (bis $^1/_{15}$, wenn grosse Harnmengen vorhanden) seines ursprünglichen Volums. Man schwenkt jetzt ca. 3mal aus (2mal kalt und das dritte Mal heiss), entfernt den Amylalkoholrest mit Essigäther und gebraucht, um das Morphin überzuführen, 4—5mal stets neue Essigäthermengen (in alkalischer Lösung). Nach Verdunsten letzteren Lösungsmittels wird der Rückstand in 2—5 ccm Wasser und einem Tropfen Salzsäure aufgenommen, wieder 2mal mit Amylalkohol ausgeschwenkt und nach meinem Gange weiter behandelt.

Es sei an dieser Stelle noch bemerkt, dass die später zu besprechende Zerlegung des gepaarten Morphins im Harn am zweckmässigsten erst nach dessen vollständiger Isolirung mit ammoniakalischem Essigäther geschieht.

IV. Neue eigene Morphinreagentien.

Eine grosse Zahl von Agentien ist bekannt, welche die Identificirung des Morphins mittelst entstehender Farben bewerkstelligen. Von allen denen will ich nur zweier und zwar der empfindlichsten und gebräuchlichsten Reagentien[1]) Erwähnung thun: des Fröhde'schen (concentrirter H_2SO_4 mit molybdänsaurem Salz gemischt) und des Husemann'schen Reagens (Erhitzen mit concentrirter H_2SO_4 und Zusatz von HNO_3); betreffs der anderen Reagentien verweise ich auf Dragendorff's Erm. d. G.

Mir glückte es, weitere Reagentien zu entdecken, die ebenfalls sehr empfindliche Farbenreactionen mit Morphin und auch mit anderen Körpern geben. Das erste will ich Formalinreagens nennen. Es besteht aus der in Deutschland officinellen 36—40%igen Lösung von

Formaldehyd, im Handel als Formalin vorkommend, gemischt mit concentrirter H_2SO_4. Das Verhältniss ist: Formalintropfen zu Cubikcentimetern von concentrirter H_2SO_4 wie 2 : 3. Dieses Reagens erzeugt mit Morphin eine rothviolette Farbenreaction. Ich hatte im Mai 1895 schon Gelegenheit, Herrn Professor Kobert Reactionen mit diesem Formalinreagens auf Morphin, verschiedene Opiumalkaloide und andere organische Substanzen vorzuführen, und wies damals schon darauf hin, dass auch die aromatischen Aldehyde wohl mehr oder weniger als farbenerzeugende Agentien zum Charakterisiren speciell des Morphins dienen könnten. Ich hatte Formaldehyd deshalb gewählt, weil dieser im hohen Grade geneigt ist, Condensationsproducte zu liefern. Um die Zuverlässigkeit meines Formalinreagenses zu erproben, inwieweit es bei anderen organischen Körpern Farbenreactionen hervorruft, und ob die speciell für Morphin charakteristische rothviolette Farbe nicht vielleicht anderen Körpern ebenfalls gemeinsam ist, habe ich im Hinblick darauf Alkaloide und andere organische Körper (ca. 300) untersucht, und bin dabei zu der Ueberzeugung gelangt, dass die rothviolette Farbenreaction eine nur für Morphin und Codeïn charakteristische ist. Aehnlich dem Morphin in der genannten Farbenreaction, aber nicht identisch, verhalten sich von den von mir zur Untersuchung gelangten Körpern Pancin, Papaverin, Brenzcatechin, Anilin. Doch lassen sich die beiden letzteren von Morphin dadurch unterscheiden, dass sie, mit kalter concentrirter H_2SO_4 allein versetzt, auch schon eine Farbenreaction entstehen lassen, während Morphin eine solche nicht giebt; Papaverin ferner nimmt allmählig eine Bordeauxfarbe an. Als ein weiteres Mittel, die genannten Körper von einander zu unterscheiden, dürfte die Ausschwenkungsflüssigkeit dienen. Isolirungsproducte, welche ich aus den Organen beliebiger unvergifteter Thiere vermittelst verschiedener Methoden erhielt, gaben mit meinem Formalinreagens überhaupt keine Farbenreactionen. Dieses Reagens wird am zweckmässigsten in dunklen Tropfgläschen aufbewahrt. Es hält sich bei täglichem Gebrauch bis ca. 2 Wochen unverändert; nach den 2 Wochen beginnt die Intensität im Hervorrufen von Farbenreactionen sich um etwas zu vermindern; ein Zusatz jedoch von 1 bis 2 Formalintropfen zu demselben hilft diesem Uebelstande auf weitere 1—2 Wochen ab. Die bei Morphin nach meinem Reagenszusatz entstehende rothviolette Flüssigkeit zeigt durch das Spectroskop besehen im Spectrum ein Absorptionsband für Orange und Grün. Um mich späterhin nicht zu wiederholen, sei hier bemerkt, dass ich bei allen meinen Thiervergiftungsversuchen das Morphin stets mit diesem meinem ersten Formalinreagens nachzuweisen vermochte.

Einige Zeit nach dem Entdecken des Formalinreagenses gelang es mir noch ein zweites zu erhalten, bestehend aus concentrirter H_2SO_4 mit Oxymethylsulfonsäure. Man verwendet am besten die gleiche Anzahl von Tropfen der Oxymethylsulfonsäure wie der concentrirten Schwefelsäure. Ausser dieser Substanz liefern dieselbe Färbung noch andere Körper, welche dem Formaldehyd nahe stehen, so z. B. Methylal, Hexamethylentetramin, Trioxy- und Hexaoxymethylen. Man kann also von sechs Reagentien reden. Da das Wesen derselben aber bei allen dasselbe ist, so genügt es vollkommen, wenn man nur das erste, das Formalinreagens, anwendet.

Ziehe ich einen Vergleich zwischen den bisher bekannten Morphinreagentien und meinen eigenen, bezüglich der Empfindlichkeit isolirtes Morphin erkennen zu lassen, so muss ich meinen Reagentien den Vorzug selbst vor dem Reagens von Fröhde und dem von Husemann geben.

Fröhde's Reagens weist durch eine violette primäre Farbe ein Milliontel Gramm reines Morphin. hydrochloricum nach, wie es schon bereits Nagelwoort angegeben hat, und wie ich mich auch überzeugen konnte. Die violette Farbe ist jedoch nicht haltbar; es treten sehr bald die secundären Farben blau und grün auf und mitunter so rasch, dass sehr geringe Mengen von anwesendem isolirtem Alkaloid verdeckt resp. nicht mehr erkannt werden können und sich somit dem Nachweis entziehen.

Husemann's Reagens steht in der Empfindlichkeit dem Fröhdeschen nach; es lässt (nach Dragendorff) aber immerhin noch ein Centimilligramm Morphin erkennen.

Was mein Formalinreagens und auch mein Oxymethylsulfonsäurereagens betrifft, so lassen sie ebenso wie Fröhde's Reagens ein Milliontel Gramm reines Morphin hydrochloricum erkennen; jedoch erhält man hier haltbare Farben; dem Reagens selbst zukommende secundäre Farben erscheinen gar nicht. Es können somit auch die geringsten Mengen abgeschiedenen Morphins mit diesen Reagentien gut nachgewiesen werden.

Die organischen Körper, die ich mit meinem Formalinreagens auf Farbenreactionen hin untersucht habe, sind weiterhin unten angegeben. Die Reactionen wurden hierbei stets folgendermassen ausgeführt: Auf 2 Uhrgläschen vertheilte man den zu untersuchenden Körper; einem Uhrgläschen setzte man dann ca. 8 Tropfen der betreffenden Reagenzflüssigkeit zu, dem anderen etwa ebenso viel concentrirter H_2SO_2. — Letzteres geschah deshalb, weil meine beiden Reagentien als einen Bestandtheil concentrirte H_2SO_4 aufweisen und letztere beim Zusatz zu verschiedenen organische Körper ja für sich allein schon eine Farbenreaction erzeugt. Ueber die einerseits mit einem meiner Reagentien, andererseits mit concentrirter H_2SO_4 eintretenden Farbenunterschiede liegen in der nachstehenden Tabelle Beobachtungen bis zu ca. einer halben Stunde (für einige Körper noch längere Zeit) vor. Zur Rubrik „Keine Farbenreactionen“ habe ich auch jeden Körper gezählt, der sowohl beim Zusatz meines Reagenses, wie bei Zusatz von concentrirter H_2SO_4 dieselbe Farbenreaction aufwies, oder bei dem dieselbe Farbenreaction auf dem einen Uhrglase nur etwas früher als auf dem anderen sich einstellte. Eventuell in den Flüssigkeiten entstehende Abscheidungen sind meistens nicht berücksichtigt worden.

Die Körper, welche ich ohne ein * angeführt habe, sind von mir nur mit dem Formalinreagens, die mit einem * bezeichnet, sowohl mit dem Formalin- als auch mit dem Oxymethylsulfonsäurereagens geprüft worden. Ich bespreche zuerst die Opiumalkaloide und sodann alle übrigen Stoffe in alphabetischer Reihenfolge.

Farbenreactionen ergaben:

Substanzen	Mit meinen Reagentien	Mit conc. H_2SO_4
*Morphin 1 : 1000000	aus purpurroth rasch violettroth, rothviolett; sehr allmählig bläulichviolett, violettblau, grünlichblau verblassend, nach mehreren Stunden hellbräunlich	—
*Morphinätherschwefelsäure	verhält sich in der Reaction wie Morphin	—
*Apomorphin 1 : 1000000	bräunlichschwarz, allmählig grünlich, dunkelgrün	—
Oxydimorphin	himbeerroth	—
*Codeïn. mur. 1 : 1000000	aus röthlichdunkelviolett rasch dunkelviolett; violettblau, nach mehreren Stunden schmutzig violett	—
*Apocodeïn 1 : 1000000	violettschwarz, dunkelviolett	—
*Cotarnin	die Krystalle lösen sich gelbbraun	—
*Hydrocotarnin 1 : 1000000	violett mit gelben Streifen, allmählig violettbraun mit einem gelben Ring, braun, gelb	—
*Laudanin pur. 1 : 1000000	braun, bronzefarben	—
*Laudanosin	die Krystalle lösen sich sehr allmählig schwach rosenroth	—
*Cryptopin 1 : 1000000	blau mit einem Ton ins Grünliche, blaugrün	—
*Narceïn	gelb, orangeroth, gelbbraun	—
*Narkotin	aus violett sehr rasch gelbgrün, gelbe Missfarbe	—
*Papaverin	violettroth, nach mehreren Stunden bordeauxfarben	—
*Protopin	grasgrün, nach längerer Zeit gelbgrün	—
*Thebaïn	gelbbraun, braunroth	—
*Tritopin	die Krystalle gelblich, gelbbraun, braun, röthlichbraun	—
Opian	gelblichgrün, allmählig gelb	—
Acetylamidosalol	rosenroth	—
Alizarin	aus himbeerroth sehr rasch blutfarben	himbeerroth, nach 1/4 Stunde schwach blutfarben.
Amarin	braun	—
*Anilin	purpurviolett, am Rande blutroth, nach 1—2 Stunden kirschroth	gelbbraun, am Rande rosaroth, nach 1—2 Stunden braunroth.
Anisol	rosenroth	sehr allmählig sehr schwach hellorange.
Anthracen	grüngelb	gelb.
Arbutin	bräunlichgrau	sehr schwach graulichrosa.
Atropin	nach einiger Zeit schwach gelb	—
Azolitmin	dunkelrosaroth, nachdunkelnd	violett, nach längerer Zeit rosarothviolett.
Benzidin	schwach grau	schwach violett.
Benzophenid	röthlichbraun, nachdunkelnd, allmählig einen violetten Ton annehmend	gelblich.
Benzophenon	grünlich	grünlichgelb.

Substanzen	Mit meinen Reagentien	Mit conc. H_2SO_4
Borneol	gelb, braungelb, gelbbraun	schwach grünlichgelb.
Brasilin	sehr allmählig braun	sofort orangegelb, orange.
Brenzcatechin	kirschrothviolett, nachdunkelnd	helllila.
Bulbocapnin	gelbgrün werdend	violettbraun werdend.
Carbazol	allmählig schmutzig dunkelgrün	gelb.
Caryophyllin	allmählig braun	bräunlichgelb.
Catechin	braun	sehr schwach bräunlichgelb.
Cetrarin	gelb, grüngelb, bräunlichgelb, dunkelgelbbraun	braunhimbeerroth.
Chamalen	röthlichbraun, am Rande rosa	schmutzig grünlichbraun.
Chinon	sehr allmählig schwach missfarben bräunlich	braun, am Rande grünlich.
Cornutin	missfarben graubraun	—
Corydalin	gelb werdend, missfarben gelbgrün, allmählig violett, einen Ton ins Röthliche	—
Cyclamiretin	gelb, sehr allmählig grasgrün	goldgelb.
Dibromanthracen	missfarben hellgelbgrün, sehr allmählig gelbbraun	missfarben hellgrün.
Dichlortoluol	braun	gelb.
*Digitaleïn	braunroth	dunkelbraun.
Dimethylhydrochinon	grasgrün	schwach gelblich.
α-Dinitronaphtalin	allmählig grasgrün	allmählig orangeroth.
Diphenyl	graublau	—
Diphenylantipyrin	dunkelblutroth, dunkelbraunroth	—
Diphenylglycerin	die Krystalle färben sich himbeerroth	—
Diphenylacetessigester	grünlichgelb, allmählig grünlichgrau, zuletzt missfarben dunkelgrün	—
Elaterin	missfarben grünlichgelb werdend, allmählig nachdunkelnd	allmählig braunroth.
Ergotinin	missfarben violettschwärzlich, bläulichviolett	hellgraubraun.
Erythrin	orange	schwach grau.
Hämatoxylin	himbeerroth, bronzefarben	gelborange.
Harmalin	braun	gelb.
Helenin	gelbbraun	bräunlichgelb.
Hexamethylbenzol	röthlichdunkelbraun	gelb.
Hydrastin	sehr allmählig gelb, isabellenfarben, einen Ton ins Gelbliche	—
Hydroberberin	nach ca. 10 Min. aus gelbgrün allmählig isabellenfarben werdend	—
Hydrochinon	graubraun	—
Hydrozimmtsäure	orangebraun, dunkelbraun	—
Kaïrin	schwach rosenroth	—
p-Kresol	allmählig dunkelbraun, einen Ton ins Violette	—
Kresotinsäure	rosenroth	—
Mandelsäure	bräunlich, braun	—
Melanthin	bräunlichgelb, hellgelbbraun	sehr schwach bräunlichgelb, am Rande rosa.
Menthol	gelblich, gelb, hellorange	sehr allmählig sehr schwach orange.
Mesitylen	braun, Ausscheidungen braunrosaroth, am Rande rosa	orangebraun, am Rande schwach rosaroth.

Substanzen	Mit meinen Reagentien	Mit conc. H_2SO_4
Metanitrophenol	hellgelb, allmählig weinroth	hellgrünlichgelb.
Naphtalin	himbeerroth, bronzefarben, ein Ton ins Violette	allmählig sehr schwach gelblich.
β-Naphtalindisulfonsaures Kali	sehr allmählig sehr schwach grünlich	—
α-Naphtalinmonosulfonsaures Kali	violett	—
β-Naphtalinmonosulfonsaures Kali	lasurblau	—
Naphtalinsulfonsaures Ammon	violett	—
Naphtionsäure	sehr schwach rosa	—
α-(?)Naphtylamin	aus braunroth schnell dunkelbraun, tiefgrüngrünblau, blau	orangeroth.
β-Naphtylamin	lasurblau, ein Ton ins Grünliche	schwach gelblich.
α-Naphtylaminsulfat	grasgrün	orangeroth.
Nitronaphtalin	von schwach grünlichgelb rasch grasgrün	orangeroth.
Orcin	gelb, orange	sehr schwach gelblich.
Orsellinsäure	orangegelb	schwach grau.
Orthonitrophenol	gelb, rothgelb, gelbbraun	gelb.
Orthotoluylsäure	sehr schwach orange	—
Orthooxyphenol	braun, dunkelbraunroth	grünlich, sehr schwach rosa.
α-Oxynaphtoësäure	schmutzig dunkelgrün, nach ½ Stunde braun	sehr schwach grünlichgelb.
β-Oxynaphtoësäure	von schmutzig grün rasch in violettbraun, dunkelbräunlichgrün	schwach grünlichgelb.
Paranitrophenol	gelb, ein Ton ins Grünliche, dabei Ausscheidungen	grünlichgelb.
Pancin. hydrochlor.	röthlichviolett	—
*Pelletierin	violette grünlichgelbe Streifen, allmählig die Flüssigkeit gelbbraun, nachdunkelnd	—
Pentamethylbenzal	aus himbeerroth schnell tiefbraun	schwach grünlichgelb.
Peucedanin	gelb, grünlichgelb, gelbgrün, nachdunkelnd	gelb, orange.
*Phäoretin	himbeerroth, nachdunkelnd	allmählig braunorange, nachdunkelnd.
Phenetol	rosenroth	—
Phenokollum	schwach violettrosenroth	—
*Phenol	scharlachroth	—
*Salzsaures Phenoxyäthylamin	dunkelkirschroth	—
*Phenolschwefelsaures Kali	sehr schwach crêmefarben	—
Phenylessigsäure	braungelb	—
Phenylhydrazin	die Krystalle sehr schwach violett, die Flüssigkeit gelblich, goldgelb, orange	—
Phenylhydrazinsalicylid	hellbräunlichgelb, gelbbraun, allmählig durchsetzt von rosenrothen Streifen, die das Uebergewicht gewinnen	sehr schwach rosaroth.
Phloridzin	schwach grünlichgelb	—
Phloroglucin	orangeroth	hellgrünlich.
Physostigmin. salicyl.	rosenroth	—

Substanzen	Mit meinen Reagentien	Mit conc. H_2SO_4
Pikrotoxin	orangebraun	orangegelb.
Protocatechusäure	orangegelb, orange	allmählig grünlichgrau.
Pyren	—	missfarben gelb.
Pyrogallin	blutroth, rothbraun	—
Pyrogallol	blutroth, rothbraun	—
Resorcin	orangeroth	—
Sabadillin	dunkelbraun werdend, allmählig dunkelviolettbraun	allmählig blauroth, zuletzt kirschroth.
Salicin	braunroth werdend, Ausscheidungen	—
Salicylsäure	allmählig rosenroth	—
Salicylsaurer Naphtyläther	graugrün, allmählig schwarze Abscheidungen	schwach grünlichgelb.
Salipyrin	nach längerer Zeit rosenroth werdend	—
Salol	sofort rosenroth, nachdunkelnd	—
Saponin	nach längerem Stehen bräunlichrosa	rosa.
Scoparin	gelbgrün	grünlichgelb.
Smilacin	goldgelb	schwach rosa.
Solanin	hellorange, am Rande rosa	bräunlichgelb.
Solanidin	gelbbraun, am Rande violettrosa	bräunlichgelb.
Tannin	sehr allmählig grünlichbraun	grünlich.
Thymol	orangebraun	—
Toluol	blutroth	—
m-Toluylsäure	sehr schwach bräunlich	sehr schwach gelblich.
p-Toluylsäure	sehr schwach rosa	—
Tolylhydrazinchlorhydrat	safrangelb, gelbbraun	missfarben gelb, einen Ton ins Violette.
Triamidophenol	graubraun	braun mit einem Ton ins Grauliche.
Trichlorhydrochinon	hellgrünlichgelb	—
Trichlorphenol	die Krystalle sehr schwach crêmefarben	gelblich.
Trioxybenzoësäure	orange, röthlichbraun, braun	schwach gelblich.
Vanillinsäure	sofort und intensiv bräunlichgelb	sehr langsam bräunlichgelb.
Veratrin	goldgelb, orange, gelbbraun, braun	goldgelb, orange, orangeroth, allmählig einen Ton ins Violette.
Xylol	röthlichbraun	—

Keine Farbenreactionen ergaben:

Abrin	Aporetin	Benzoïn	Catechusäure
Acettoluid	Arabinsäure	Berberin	Cerberin
Aconitin	Arbutin	Bernsteinsäure	Chelidonin
Aepfelsäure	Asparagin	Betulin	Chelidonsäure
Aesculin	Aspidospermin	Binitrotoluol	Chloralacetamid
Agaricinsäure	Asarin	β-Binitronaphtol	Chinin. muriat. sulf. amorph.
Amidobenzoësäure	Atherospermin	Brucin	
Anemonin	Baptisin	Bryonin	Chinolin
Antifebrin	Belladonnin	Canadin	Chinovasäure
Antipyrin	Benzamid	Cannabin	Chrysaminsäure
Anthrachinon	Benzin	Catharidin	Chrysophansäure
Anthrarobin	Benzoësäure	Cascarin	Cinchonin

Citraconsäure	Fumarsäure	Para- und Metaoxybenzoësäure	Succinimid
Cocaïn	Gelsemin	Paratoluidin	Sulfanilsäure
Coffeïn	Glykosamin	Parthenicin	Sulfocarbanilid
Colchicin	Guanidin	Phenaceteïn	Tetrachlorchinon
Condurangin	Guanin	Phenacetin	Theobromin
Coniferin	Helicin	Phenanthren	Thurpetin
Convallamarin	Helleboreïn	Phenanthrenchinon	Toluidin
Convolvulin	Hexaoxyanthrachinon	Phenylamidoessigsäure	Tricarballylsäure
Copaïvasäure	Hippursäure	Phenylendiamin	Trichlorchinon
Cotoïn	Hyoscin.hydrochlor.	Phenylsulfonsäure	Trioxymethylanthrachinon
Crotonsäure	Jaborin	Phloretin	Trioxy-Dioxyanthrachinon
Cubebin	Lupulin	Phtalsäure und Isophtalsäure	Triphenylmethan
p-Cuminsäure	Lycoctonin	Pikroakonitin	Tropin. sulf.
Curare	Malonsäure	Pilocarpin	Urechitsäure
Cytisin. nitric.	Mellitsäure	Piperidin	Urson
Daphnin	Metadiamidobenzol	Piperin	Vanillin
Delphinin	Metanitroparatoluidin	Plumierid	Vincetoxin
Dibenzamid	Milchsäure	Quercit	Zimmtsäure
β-Dichlornaphtalin	Monobrombernsteinsäure	Ricin	
Digitalin	Napellin	Robinin	Amylum
Digitoneïn	Nitrobenzoësäure	Santonin	Arabinose
Digitonin	Nitroso-β-naphtol	Sapogenin	Dextrin
Dinitrobenzol	p-Nitrotoluol	Sapotoxin	Fruktose
Dinitronaphtolnatrium	Ononin	Scammonin	Galaktose
Diphenylamin	Papaïn	Sorbinsäure	Glykogen
Disulfanilsäure	Paradichlorbenzol	Sparteïn	Glykose
Embeliasäure	Paranitrobenzoësäure	Sphacelinsäure	Inulin
Emetin		Strychnin	Lichenin
Emodin			Maltose.
Emulsin			

V. Krystallisationsverhältnisse des abgeschiedenen Morphins.

Die Identificirung des abgeschiedenen Morphins versuchte man bisher, abgesehen von Farbenreactionen, auch auf einem zweiten Wege zu bewerkstelligen, nämlich auf dem der Krystallisation. Zum besagten Zweck kam oft in Anwendung die Salzsäureverbindung, welche in Nadelform auskrystallisirt. Man wandte ferner Ammoniak oder Natriumbicarbonat an, die bei Einwirkung auf Morphin enthaltende Lösungen das Alkaloid in freier Form abscheiden; das abgeschiedene Morphin wurde nun als solches entweder aus wässeriger oder alkoholischer Lösung der Krystallisation überlassen. Auf eine der angegebenen Arten vermochten Kreyssig[25]) bei einem Vergiftungsfall aus Erbrochenem, Krouss[26]) bei einem anderen Fall aus dem Magen das Morphin in nadelförmigen Krystallen theilweise wiederzugewinnen. Wislicenus[48]) erhielt aus Harn gleichfalls das Morphin in nadelförmigen Krystallen (HCl) durch Einwirkung von Ammoniak in Prismen. Ebenso gelang es Marmé[33]), aus dem Harn eines Morphinisten das Alkaloid in Krystallen zu gewinnen; Stolnikow[43]) dagegen konnte trotz Anwendung grosser

Dosen (2 g) bei Hunden niemals Morphin aus dem Harn dieser Thiere isoliren. Kauzmann[22]) berichtet, dass er vermittelst der oben erwähnten Agentien aus Magen, Harn, Leber das Morphin in Krystallen erhalten hat. In allen Fällen, bemerkt genannter Autor, wurden jedoch Krystallformen erzielt, die ihrer unregelmässigen und mannigfaltigen Form wegen keinem gewissen Typus unterzuordnen waren.

Beiläufig sei noch erwähnt, dass Wormley[49]) Morphinkrystalle und zwar farblose aus Blut, Leber, Milz (?), Mageninhalt und Harn vermittelst Ammoniak erhalten haben will. Als Ausschüttelungsmittel hat er ammoniakalischen Amylalkohol (?) gebraucht. Die Kritik Kauzmann's dürfte wohl voll und ganz auch auf Wormley's Krystallergebnisse zu beziehen sein.

In der ersten Zeit hatte auch ich, um Morphin in charakteristischer Krystallform zu erhalten, vielfache Versuche in der Weise der genannten Autoren angestellt. Bei der geringen Morphinmenge (0,06 g) jedoch, die ich bei meinen Vergiftungsversuchen anwandte, konnte ich, wie Kauzmann, niemals charakteristische Morphinkrystalle erhalten. Dagegen gelang es mir, eine typische Krystallform bei Fällung mittelst Kaliumcadmiumjodid zu erzielen. Ich vermochte aus allen Untersuchungsobjecten, in denen Morphin durch die Farbenreaction mit dem Formalinreagens als unverändert gebliebenes erkannt werden konnte, Morphin in diese Krystallform überzuführen. Es entstehen nämlich, unter dem Mikroskop gesehen, äusserst feine, nach einigem Stehen kornährenähnliche Krystallnadeln oder Büschel. Die Krystallform hält sich in ihrer Schärfe einige Tage auf offenem Uhrglase. Niemals traten ähnliche Krystallformen in Isolirungsrückständen mannigfacher unvergifteter Untersuchungsobjecte auf. Auch das Reagens an sich giebt sie nicht. Die gewöhnliche Form des Kaliumcadmiumjodidreagens (10 T. CdJ_2 + 20 T. JK + 70 T. H_2O) fand ich für meinen Gebrauch, wo es sich ja stets um sehr geringe Morphinmengen handelte, zu concentrirt; ich verdünnte es circa auf das Dreifache mit Wasser und setzte von dieser Lösung gewöhnlich einen Tropfen (bei sehr geringen Morphinmengen) dem betreffenden morphinhaltigen Uhrglas zu. Der Rückstand des letzteren muss vorher jedoch noch mit etwas Salzsäure enthaltendem Wasser eingedunstet werden, um Morphin in salzsaures Salz überzuführen; ferner muss darauf noch vor dem Kaliumcadmiumjodidzusatz der Rückstand auf dem Uhrglase in einigen Tropfen Wasser gelöst werden. Nach Zusatz des Reagens überlässt man die Flüssigkeit der freiwilligen Verdunstung. Ein zweites Reagens, welches mit Morphin ähnliche, jedoch nicht so charakteristische Nadeln wie gerade das Kaliumcadmiumjodid entstehen lässt, ist das Kaliumplatincyanür. Beide genannten Reagentien sind in ihrem Krystallisationsverhalten gegen reines Morphin bekannt (Dragendorff[13]), wurden aber bisher noch nicht für aus Organen isolirtes Morphin angewandt. Ich bin der Meinung, dass neben den Farbenreactionen auch die charakteristischen Krystalle der beiden genannten Doppelsalze zur Identificirung des aus Leichentheilen wiedergewonnenen Morphins wohl mit benutzt werden können.

VI. Quantitativer Nachweis des isolirten Morphins.

Quantitative Bestimmungen des aus Organen als freies Alkaloid abgeschiedenen Morphins liegen vereinzelt vor. Ammoniak oder Natriumbicarbonat dienten dazu als Agentien. Vogt und Tauber versuchten danach Morphin aus Fäces, Marmé aus Harn zu bestimmen. Dass diese genannten Bestimmungen des Morphins jedoch nur wenig Befriedigung gewähren können, beweist Neumann[34]). Letzterer arbeitete nach Tauber's Methode; er erhielt durch Natriumbicarbonatzusatz ebenfalls Niederschläge, die von Tauber als zum grössten Theil aus Morphin bestehend angegeben wurden; Neumann fand jedoch in denselben kein Morphin (cf. p. 13), dieselben erwiesen sich als Verunreinigungen. Diese abgeschiedenen Verunreinigungen Neumann's und die erhaltenen Niederschläge Tauber's sind gewiss dieselben fremden Substanzen, auf welche Dragendorff schon hingewiesen hat, und die ich auch durch Fällung mit Natriumbicarbonat hauptsächlich aus Magen, ferner Milz, Fäces, Harn erhalten und derer ich oben Erwähnung gethan habe. Mit einigem Erfolg wird man meiner Meinung nach vermittelst Ammoniak und Natriumbicarbonat nur da operiren können, wo grössere Mengen (einige Centigramm) und zwar reinen Morphins sich vorfinden.

Für die quantitative Bestimmung des Morphins mit jodsaurem Natrium gilt gleichfalls die Vorbedingung: Reinheit des abgeschiedenen zu bestimmenden Alkaloides. Alt[1]) konnte diese Bedingung bei quantitativem Nachweis des Morphins aus Magen grösstentheils (Amylalkohol?) erfüllen. Bei Isolirungsrückständen von faulenden thierischen Organen dürfte der Ptomatine und ähnlicher Substanzen wegen die Bestimmung mit jodsaurem Natrium nicht sehr geeignet sein, da durch dieselbe das genannte Salz leicht zersetzt werden kann (Jodabscheidung, siehe Gräbner[17]).

Eine weitere quantitative Bestimmung ist die mit Quecksilberjodid-Jodkalium unter Benutzung des Reagens von F. Mayer (1,3546 $HgCl_2$ + 4,98 JK + 100 ccm H_2O). Kauzmann z. B. gebraucht in Versuch VIII und X zu dem genannten Zweck dieses Reagens; da er jedoch, wie er sagt, niemals die Endreaction beim Titriren wahrnehmen konnte, obgleich er die dafür erforderlichen Cautelen eingehalten hatte, so gab er bald diese Bestimmung auf. Bei meinen ersten Versuchen konnte ich bei Harn der eintretenden Trübung wegen, die die Flüssigkeit milchig erscheinen liess, gleichfalls die Endreaction nicht gut wahrnehmen; nachdem ich jedoch 2mal den Process des Ausschwenkens vorgenommen hatte, vermochte ich mit aller Deutlichkeit das Absetzen des Niederschlages von Morphindoppelsalz und hierdurch die Endreaction zu beobachten; eine milchige undurchsichtige Trübung entstand niemals, selten nur eine schwache Opalescenz, die weiter nicht störte. Die oben erwähnte Trübung wird offenbar bedingt durch derartige Substanzen, welche oben als Albumosen und peptonartige Körper bezeichnet wurden und entweder zum geringen Theil als solche schon im Harn vorhanden waren oder beim Stehen desselben an Zahl zugenommen hatten und

bei meinen Versuchen in den Essigäther und höchst wahrscheinlich auch bei Kauzmann in den Amylalkohol übergegangen waren. Eine von mir vorgenommene 2malige Procedur des Ausschwenkens konnte, wie schon oben erwähnt, diese fremden Beimengungen so gut wie vollständig entfernen. Was die quantitative Bestimmung des Morphins in einzelnen Organen anlangt, so führt Jussewitsch[21]) quantitative Daten aus Gehirn und Rückenmark zusammen, sowie aus Serum und Harn an; in der Leber vermochte er keine Spur von Morphin zu entdecken. Die quantitative Bestimmung will er an zwei Kaninchen nach Otto ausgeführt haben (?). Es ist sehr zu bedauern, dass er sich darüber nicht detaillirt ausspricht.

Die mehrfach in Vorschlag gebrachte quantitative Bestimmung des Morphins mit Kaliumcadmiumjodid ist weniger geeignet als die mit Mayer's Reagens. Das Kalium-Quecksilberjodid-Morphindoppelsalz bildet sich sofort nach Zusetzen des genannten Reagens als ein schwerer, sich am Boden absetzender Niederschlag; die darüberstehende Flüssigkeit wird vollständig klar. Das Morphindoppelsalz von Kaliumcadmiumjodid bildet einen leichten Niederschlag, der sich nicht zu Boden setzt und nicht sofort, sondern allmählig entsteht, so dass die Endreaction in diesem Falle schwer wahrzunehmen ist.

Bei meinen Untersuchungen habe ich gleichfalls versucht, quantitativ das isolirte Morphin der Organe zu bestimmen. Für Leber, Nieren, Magen, Harn, in denen mehr als ein Milligramm Morphin vorhanden war, gebrauchte ich mit Erfolg Mayer's Reagens. Bei den anderen Organen, in denen weniger als ein Milligramm bis ein Decigramm Morphin vorkam, führte ich die Bestimmung colorimetrisch mit conc. H_2SO_4 und Natrium sulfurosum crystallisatum aus.

Was die **Ausführung der Bestimmung mit Quecksilberjodid-Jodkalium** anlangt, so wählte ich dazu ein kurz abgeschnittenes, nach Cubikcentimeter graduirtes Reagensglas. Der Morphin enthaltende Uhrglasrückstand wird mit Wasser (ohne Säure) aufgenommen und im Reagensglas zuerst auf 2 ccm Flüssigkeit gebracht. Bewirkte ein aus einer graduirten Bürette entnommener Tropfen von Mayer's Lösung eine Fällung, so wurde die zu untersuchende Flüssigkeit auf 5 ccm verdünnt und weiter titrirt. Erwies es sich, dass Morphin in grösserer Quantität (z. B. bei der Leber nach 1/4 Stunde) vorhanden war, als die Tabelle für 5 ccm aufweist, so setzte ich der Flüssigkeit so viel Wasser in abgemessenen Mengen noch hinzu, bis der Niederschlag beim Durchschütteln sich löste. Der Niederschlag von 0,01 Morphinhydrochlorat, mit der gerade passenden Menge von Mayer's Reagens versetzt, löst sich in 50 ccm destillirten Wassers auf, der von 0,02 Morphin in 100 ccm Wasser. Der Titer wurde nach einer Lösung von wässerigem Morphin. hydrochloric. (ohne Säure) eingestellt. Die dünne Bürette war an einem Ende fein ausgezogen, so dass man leicht ca. 1/3 Tropfen der Mayer'schen Flüssigkeit entnehmen konnte. Die Filtration war beendet, wenn nach Umrühren ein neuer Tropfen von Mayer's Flüssigkeit, den man vorsichtig vermittelst eines Glasstabes der Untersuchungsflüssigkeit zusetzt, an der Oberfläche keine Trübung mehr veranlasste. Bei vielfachen derartigen Versuchen mit

bekannten Morphinmengen bekam ich folgende Ergebnisse in Bezug auf die Menge des Niederschlages. Natürlich wurde auf das Absetzenlassen immer gleich viel Zeit verwendet.

Tabelle.

2 ccm	Wasser	+	Morph.	hydrochl.	0.0010	liefern	keine	Fällung	mit	Mayer's	Flüss.
2 „	„	+	„	„	0,0011	„	0,01 ccm	„	„	„	„
2 „	„	+	„	„	0.0012	„	0,03 „	„	„	„	„
2 „	„	+	„	„	0,0013	„	0,05 „	„	„	„	„
2 „	„	+	„	„	0.0015	„	0,10 „	„	„	„	„
2 „	„	+	„	„	0.0020	„	0,15 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0.0028	„	0.10 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0.0030	„	0.13 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0,0032	„	0,15 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0.0035	„	0,18 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0.0040	„	0.21 „	„	„	„	„
5 „	„	+	„	„	0,0050	„	0.24 „	„	„	„	„

Das Doppelsalz (Morphin + Mayer's Reagens) setzt sich nach jedesmaligem Umrühren mit einem Glasstabe recht gut ab. Diese genannte titrimetrische Bestimmung hat vor einer colorimetrischen den Vortheil, dass man aus dem genannten Doppelsalz leicht wieder das Morphin isoliren und identificiren kann. Finden sich in der Untersuchungsflüssigkeit weniger als 11 dmg von Morphin vor, die also durch Zusatz von Mayer's Flüssigkeit nicht gefällt werden konnten, so ist einem immer noch die Möglichkeit geboten, diese so kleinen Mengen quantitativ vermittelst Natrium sulfurosum zu bestimmen; vorher muss jedoch das Morphin dazu wieder frei und rein isolirt vorliegen.

In sehr reiner Form konnte ich das freie Alkaloid durch folgende Zerlegung des Doppelsalzes (Morphin + Mayer's Reagens) erhalten. Die ganze Untersuchungsflüssigkeit mit dem Niederschlage oder der Niederschlag für sich allein wird (nach Wasserzusatz) mit MgO versetzt und in einem Porzellanschälchen auf dem Dampfbade eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und letzteres nochmals bis zur Trockne eingedampft. Hierauf zieht man mit absolutem Alkohol aus, filtrirt, dunstet das alkoholische Filtrat vollständig ein, nimmt den Rückstand mit HCl-haltigem Wasser auf, filtrirt wieder und schwenkt das auf ca. 2—3 ccm Flüssigkeit gebrachte sauer reagirende Filtrat nun 2mal mit Essigäther aus (jedesmal eine neue Menge Essigäther). Morphin wird aus der abgetrennten wässerigen Flüssigkeit vermittelst Essigäther und Natriumbicarbonatzusatz (cf. meinen Gang) isolirt.

Ausführung der colorimetrischen Bestimmung. Nachdem ich erkannt hatte, dass bei einigen Organen (cf. Tabelle) mit längerer Vergiftungsdauer eine Zunahme des Morphins, proportional der stets intensiver werdenden Färbung mit dem Formalinreagens, zu erwarten war, versuchte ich diese Mengen quantitativ vermittelst concentrirter Schwefelsäure und Natrium sulfurosum (Na_2SO_3) crystallisatum zu bestimmen. Letzteres Salz, welches als Reagens auf Morphin noch nicht bekannt ist, lässt, mit Morphin sowie mit anderen Opiumalkaloiden zusammengebracht, charakteristische Farben entstehen. Die quantitative Bestimmung des Morphins (unter 0,0011) habe ich derart

ausgeführt, dass der das Alkaloid enthaltende verdunstete Essigätherrückstand in wenig Wasser aufgenommen und die Flüssigkeit zuerst im Reagensglas bis zur Trockne verdunstet wird. Man setzt dann 5 ccm concentrirte Schwefelsäure hinzu, erhitzt das Reagensglas ½ Minute auf dem Dampfbade bei 100°, setzt eine bestimmte Menge (0,75) Natrium sulfurosum crystallisatum (nicht verwittertes) rasch hinzu und erhitzt wieder bei 100° 3 Minuten lang. Je nach den anwesenden Morphinmengen treten haltbare (mehrere Tage lang) Farben von schwach violett bis intensiv rosaviolett auf, die mit einer Scala von Morphinnormallösungen verglichen werden. Besonders charakteristisch sind die Farbenunterschiede, die bei Anwesenheit von 5 cmg 1 dmg, 5 dmg Morphin. hydrochlor. auftreten. Weniger deutlich sind die dazwischenliegenden Zahlen, ebenso die von 5 cmg bis 1 mg M. Um jedoch auch diese noch mit einigem Erfolg gebrauchen zu können, versuchte ich die entstandenen Farben durch Wasserzusatz zum Verschwinden zu bringen; die Anzahl verbrauchter Cubikcentimeter von Wasser dürfte hierbei proportional sich verhalten den vorhandenen Morphinmengen.

VII. Die bisherigen Ergebnisse der Autoren über das physiologisch-chemische Verhalten des Morphins im Organismus.

A. Ueber das im Organismus unverändert gebliebene Morphin.

Soweit mir die Literatur zugänglich war, will ich in Kürze die Ergebnisse anführen, beginnend mit dem Harn, der bei Morphinvergiftungsversuchen am meisten Veranlassung zu eingehender Untersuchung gegeben hat. Im Anschluss an den Harn folgen die Daten über den Magen, hierauf die über den Darm, dann die über die einzelnen anderen Organe, über den Speichel und über das Blut.

1. Harn.

a. Positive Resultate.

Im Jahre 1827 giebt Baruel[2]) an, eine grössere Quantität Morphin im Harn eines Menschen gefunden zu haben, der 45,0 g Laudanum (Opiumtinctur) zu sich genommen hatte.

Orfila[3 6]) (1839) wies Morphin in den innerhalb ca. 30 Stunden gesammelten und vereinigten Harnmengen von 6 grossen Hunden nach, die subcutan 1—2 g Opiummixtur erhalten hatten; zu demselben positiven Resultat gelangte er bei 2 Hunden, denen Morphin per os applicirt worden war. Abscheidungsweg: Lassaigne's Methode.

Bouchardat[6]) (1861) will Morphin im Harn einer Person gefunden haben, welche 0,005 g Tinct. Opii eingenommen hatte. Nach-

weis mit Jodjodkalium (?). Lefort[30]) glaubt den Nachweis durch Jodsäure geliefert zu haben (?).

Erdmann[15]) (1862) erhielt aus Urin von Kaninchen nach subcutaner Application von 0,1—0,3 Morph. hydrochlor. nur „geringe Spuren" von dem letzteren.

Kauzmann[22]) (1868) weist an Thieren und Menschen das Morphin nach Eingabe einer Dosis heruntergehend bis selbst 0,01 g stets im Harn nach.

Hilger[20]) (1869) findet jedesmal im Harn von Kaninchen Morphin wieder, nachdem er das Alkaloid in die Vena jugularis eingeführt hat.

1882 liefert Burkart[9]) insofern einen positiven Beweis, als er aus 24stündigem Harnquantum von Morphinisten, die 1,3—1,6 g Morphinum hydrochl. täglich gebrauchten, eine Substanz isoliren konnte, deren subcutane Anwendung bei Hunden und Kaninchen schwere Vergiftungserscheinungen mit dem Charakter acuter Morphinvergiftung veranlasste.

In demselben Jahre führt Eliassow[14]) in seiner Dissertation an, dass er bei Versuchen an Morphinisten und verschiedenen Thieren nach Verabreichung grosser Dosen von Morphin das Alkaloid immer mit Sicherheit im Harn wieder erkennen konnte. Nach Einverleibung von kleinen Dosen (einige Centigramm) gelang es ihm jedoch nicht, das Alkaloid unverändert wiederzufinden.

Stolnikow[43]) (1883) erhielt aus dem Harn eines Hundes Morphinreactionen, nachdem letzterem per os 2 g Morphinum hydrochloricum zusammen mit dem Futter eingegeben waren; ebenfalls zu einem positiven Resultat kommt er bei der Harnuntersuchung eines anderen Hundes, den er mit 2 g Morphinum aceticum subcutan vergiftet hatte. Diese Dosen sind natürlich ungeheuer gross.

1883 behauptet Marmé[33]), gestützt auf zahlreiche Versuche, dass Morphin, wenn es in einer Dosis von 0,01—0,015 g Katzen und Kaninchen, ebenso von 0,1 g und mehr Menschen innerlich oder subcutan einverleibt war, sich stets im Harn nachweisen lasse.

Schneider[42]) (1884), der Menschen und Thieren 0,01—0,03 g Morphinum hydrochloricum injicirte, kommt immer zu positiven Resultaten.

Notta und Lugan[35]) (1885) erklären, dass Morphin sich stets als solches nachweisen lasse, wenn nur die täglich resorbirte Alkaloidmenge wenigstens 10 cg betrage und die Nieren normal seien.

Jussewitsch[21]) (1886) will bei einem einzigen angestellten Versuche an einem Kaninchen Morphin im Harn erkannt haben. Die Injection von 0,1 g Morphin fand dabei subcutan statt. Otto'sche Isolirungsmethode.

Wormley[49]) (1891) bemerkt, dass er nach Versuchen an Hunden und Menschen, nach subcutaner wie per os erfolgter Application von Morphin dasselbe fast immer auch im Urin nachzuweisen vermochte.

Tauber[44]) (1892) konnte nach Einverleibung grosser Dosen von Morphin dasselbe nur in qualitativ nachweisbaren Spuren im Urin entdecken.

Neumann[34]) (1893) erhielt ein positives Resultat im Harn von Kaninchen, die er sowohl subcutan, wie auch per os mit ca. 0,15 g Morphin vergiftet hatte.

Heger[19]) (1894) führt an, dass er im Harn einer Person, die sich 10 Jahre lang täglich etwa 0,70 g Morphin subcutan einverleiben liess, nur „kleine Mengen“ (unter 10 cg pro die) wiedergefunden hat.

Lamal[27]) (1889) nimmt an, das Morphin im Organismus durch Oxydation umgewandelt wird. Ist letztere unvollkommen, sagt er, so kann ein Theil des Morphins als unzersetztes Morphin im Harn nachgewiesen werden.

Zu einem zweifelhaften Resultat gelangte Bornträger[5]) (1880). Er erhielt bei Personen, die täglich 0,5—1,0 g Morphin subcutan zu sich nahmen, in einem Viertel des gelassenen Harnes negative Resultate, dagegen bei Personen, die täglich 0,02 g erhielten, oft positive Resultate.

b) Negative Resultate.

Kreyssig[25]) (1856) konnte bei einer mit essigsaurem Morphin erfolgten Vergiftung im Harn auch nicht einmal „Spuren“ des Alkaloides wiederfinden.

Taylor[40]) (1862) kommt bei seinen Untersuchungen aus Harnmengen zu einem negativen Resultat.

Cloëtta[11]) (1866) vermochte im Harn einer Patientin nach subcutaner Eingabe von 0,36—0,42 g Morphin nicht das Alkaloid nachzuweisen.

Zu einem vollständig negativen Resultat gelangt auch Buchner[3]) bei seinen Untersuchungen.

Vogt[47]) findet im Harn einer Morphinistin keine Spur von Morphin. Die Patientin erhielt seit 5 Jahren pro die 1,3 g Morphin innerlich, daneben subcutan alle 2 Tage 2 g dieses Alkaloides.

Gleichfalls zu einem negativen Resultat, kann man sagen, gelangte Landsberg[28]) (1881). Unter 9 Versuchen an Hunden und Kaninchen vermochte er nach subcutanen Morphininjectionen das Alkaloid nur 1mal im Harn nachzuweisen.

Donath[12]) (1886) endlich konnte niemals Morphin im Harn wiederfinden, selbst nicht nach Eingabe von 1,5 g des Alkaloides.

2. Magen.

Lassaigne[29]) (1824) gelang es, Morphin in den erbrochenen Massen eines Hundes, dem es per os beigebracht war, nachzuweisen; gleichfalls auch im Mageninhalt einer mit 0,3 g Morphinum aceticum vergifteten Katze.

Orfila[36]) (1839) erhielt ein positives Resultat aus dem Magen zweier Hunde, die 4—6 g Opiumextract in Wasser gelöst per os erhalten hatten.

Christison[10]) (1831) vermochte im Mageninhalt einer Frau, die sich mit 2 Unzen Laudanum liquidum vergiftet hatte, nur den Geruch und den bitteren Geschmack des Opiums wahrzunehmen; bei einer zweiten, ähnlichen Vergiftung kam er zu demselben negativen Resultat.

Kreyssig (1856) hatte bei einem Vergiftungsfalle Morphin im Magen nachweisen können.

Maschka[32]) (1860) publicirt einen durch Einnahme von Morphinum aceticum verursachten Vergiftungsfall, bei dem der chemische Nachweis des Alkaloides aus Magendarminhalt nicht gelang.

Erdmann (1862) fand bei Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,1—0,3 g Morphinum hydrochloricum das Alkaloid in kleinen Mengen im Magen wieder.

Buchner (1867) war es nicht möglich, in 2 Vergiftungsfällen, bewirkt durch ca. 0,36 g Morphinum aceticum, letzteres im Mageninhalt wiederzufinden.

Kauzmann (1868) erwähnt einen Vergiftungsfall von Adamson, bei dem der Tod ca. 6½ Stunden nach Einnahme einer grossen Menge Morphin eingetreten war. Kauzmann gelang es, aus dem Magen noch 0,5 g Morphin wiederzugewinnen.

Krouss (1883) wies bei einer Vergiftung einer 82jährigen Frau mit Morphin und Kaffee das Alkaloid in der Magenflüssigkeit nach.

In demselben Jahre konnte Marmé nach subcutaner Darreichung eine Ausscheidung des Morphins durch die Magenschleimhaut in den Magen constatiren. Sein Schüler Leineweber wies gleichfalls in demselben Jahre nach subcutaner Injection von 0,6 bis mehr als 1,0 g das Morphin im Magen nach. Letzterer hat seine Versuche an Hunden angestellt.

Alt[1]) (1889) will nach subcutaner Injection des Morphins an Menschen und Thieren stets einen grossen Theil desselben in den Magenausspülungsflüssigkeiten wiedergefunden haben.

Wormley (1891) vermochte nach subcutaner Morphininjection dasselbe im Mageninhalt nachzuweisen. Rosenthal (1891) gelangt zu demselben positiven Resultat (Magenausspülungsflüssigkeiten).

Hamburger[51]) (1894) beobachtete bei einer Opiumvergiftung eines Chinesen, dem der Magen mehrfach ausgespült war, ein Ausscheiden des Morphins aus dem Blute durch den Magensaft.

Bongers[4]) (1895) gelang es bei einem Hunde nach Vergiftung mit 0,1 g Morphinum hydrochloricum (subcutan), dasselbe in der Ausspülungsflüssigkeit (dem Magen entzogen nach 45 Minuten, gerechnet von der letzten Einspritzung) durch eine wenig ausgesprochene Violettfärbung mit Fröhde's Reagens wahrzunehmen; nach 15 Minuten gab die Ausspülungsflüssigkeit ein negatives Resultat.

Binet[3]) (1895) behauptet, gestützt auf Versuche, die er an zahlreichen Thieren ausgeführt hatte, dass subcutan beigebrachtes Morphin in den Magen sehr spärlich übergehe, so dass eine deutliche Reaction oft ausbleibe.

Prévost[50]) (1896) bemerkt, dass nach subcutan erfolgten Injectionen (an Hasen) von ca. 0,1—0,5 g Morphinum hydrochloricum in den Magenausspülungsflüssigkeiten ca. 1—2 mg des Alkaloides wiedergefunden wurden. Die Versuche waren derart ausgeführt worden, dass man vor den Injectionen den Oesophagus und den Pylorus durch Ligaturen unterband und den Magen jedes Versuchsthieres erst durch permanent zufliessendes Wasser längere Zeit ausspülte. Die quantitative Bestimmung des Morphins wurde nach Bouchardat ausgeführt.

3. Darm und Fäces.

Lassaigne (1824), der eine Katze mit 3 g Morphin vergiftet hatte, fand im Darm keine Spur von dem genannten Alkaloid; ebensowenig konnte Buchner nach einer Vergiftung eines 5jährigen Knaben mit 0,36 g Morphinum aceticum letzteres im Darm nachweisen. Der Tod war in kurzer Zeit erfolgt.

Erdmann wies nach subcutaner Vergiftung eines Kaninchens mit 0,1—0,3 g Morphinum hydrochloricum, letzteres im Darm nach; die Vergiftungsdauer währte 3½ Stunden.

Kauzmann machte mehrere hierher gehörige Experimente. Exper. 1. Im Dünndarm einer Katze, die in 2 Tagen 0,35 g Morphinum sulfuricum erhalten hatte und nach weiteren 3 Tagen strangulirt wurde, fand sich kein Morphin vor; im Dickdarm liess sich dasselbe sehr deutlich nachweisen. — Exper. 2. Bei einer Katze, die subcutan 0,132 Morphinum sulfuricum erhielt, war es nach ca. 5 Stunden Vergiftungsdauer nicht möglich, das Alkaloid im Darm zu constatiren. — Exper. 3. Nach Einführung von 0,183 g Morphinum sulfuricum in den Magen einer Katze, die innerhalb eines halben Tages nach der Injection verendete, konnte Kauzmann im oberen Dünndarm eine deutliche positive Reaction erkennen, im unteren Dünndarm nur „spurenhaft und zwar durch Fröhde's Reagens, während Husemann's Reagens einen im Stich liess"; im Dickdarm und in den Fäces fand er kein Morphin vor. — Exper. 6. Einem grossen Hunde wurde sehr viel Morphinum sulfuricum mit der Nahrung eingegeben. Im Dünndarm zeigte sich eine sehr geringe, aber noch deutliche, im Koth eine deutliche Morphinreaction. Der Dickdarm selbst gab keine Reaction. — Exper. 8. Eine Hündin erhielt 0,31 g Morphinum sulfuricum in den Magen; die innerhalb 2½ Tagen gesammelten Fäces wiesen Morphin auf. — Bei dem schon oben von mir erwähnten Vergiftungsfalle gelang es Kauzmann, aus menschlichem Darm mit Fröhde's und Husemann's Reagentien Reactionen zu erhalten, jedoch nicht mit Eisenchlorid, da die vorhandene Morphinmenge, wie er bemerkt, eine sehr geringe war.

Vogt (1895) will in den Fäces einer Patientin Morphin in quantitativ bestimmbaren Mengen aufgefunden haben(?).

Landsberg (1881) gelang es nur nach Darreichung sehr grosser Dosen, Morphin im Koth wieder nachzuweisen.

Marmé berichtet, dass er in den Darmentleerungen von Morphinisten das Alkaloid gefunden habe.

Tauber glaubt nach Experimenten an Hunden, die innerhalb einiger Tage subcutan im Ganzen 1,632 g Morphinum hydrochloricum erhalten hatten, in den Fäces ca. 50 % Morphin wiedergefunden zu haben(?).

Neumann applicirte einigen Kaninchen innerhalb 6 Tagen subcutan 1,08 g Morphin; bei einem anderen Versuche erhielten 4 Kaninchen 10 g Opium (d. h. ca. 0,8 g Morphin) und zwar per os. Bei jedem der beiden Versuche war in den gesammelten Fäces Morphin, jedoch nur in qualitativer Menge, nachzuweisen.

4. Blut.

Schon Lassaigne versuchte bei Thierexperimenten das Morphin aus dem Blute wieder zu isoliren. Negative Resultate erhielt er bei Untersuchung einer Katze, die mit 0,3 g Morphin vergiftet war, ferner bei der eines mit 2,16 g Morphin vergifteten Hundes (in die Cruralvene injicirt), dem das Blut 12 Stunden nach Einführen des Alkaloides entzogen worden war. Ebenfalls zu einem negativen Resultat gelangte er auch bei einem Pferde, dem man 1¼ Stunden nach subcutaner Vergiftung mit 1,8 g Morphin das Blut entzogen hatte. Dagegen konnte er in einem anderen unter gleichen Verhältnissen angestellten und nur insoweit modificirten Experiment, als die Blutentleerung schon nach 10 Minuten nach der Vergiftung vorgenommen war, Spuren von Morphin in dem Blute constatiren.

Orfila gelang es ebenfalls, bei Vergiftungsversuchen nur bis zu einer kurzen Zeit Morphin im Blute nachzuweisen.

Kreyssig hat bei einem durch Morphin herbeigeführten Vergiftungsfall keine Spur von dem Alkaloid im Blut auffinden können.

Erdmann vermochte im Blut von Kaninchen, die subcutan 0,1 bis 0,2 g Morphin erhalten hatten und nach 3stündiger Vergiftungsdauer entblutet wurden, sehr wenig Morphin nachzuweisen.

Kauzmann: Exper. 1. Dieselbe Katze (wie oben); Blut, Lungen und Herz, zusammen untersucht, liessen kein Morphin erkennen. — Exper. 2. Wiederum eine Katze. Das Blut, die Lungen und das Herz, ebenfalls gemeinsam untersucht, ergaben ein negatives Resultat. — Exper. 3. Eine weitere Katze. Blut, Lungen und Herz zusammen ergaben ebenfalls ein negatives Resultat. — Exper. 5. Eine kleine Katze erhält subcutan 0,03 g Morphinum sulfuricum; nach 2 Stunden wird sie strangulirt; in den ca. 60 ccm entzogenen Blutes liessen sich auch „nicht die geringsten Spuren Morphin“ wahrnehmen. — Exper. 6. Ein grosser Ziehhund erhält in ca. 7 Tagen über 5,0 g Morphinum sulfuricum durch die Schlundsonde in den Magen; nach einer Pause von 4 Tagen noch 1,12 g Das Blut wird ¾ Stunden nach der letzten Gabe aus der Carotis entzogen. Kauzmann erhielt keine Morphinreaction. — Exper. 10. Eine Katze. Durch die Schlundsonde werden 0,31 g Morphinum sulfuricum in den Magen eingeführt; die Katze verendete nach ca. 2 Stunden. Das Blut zeigte eine deutliche Reaction auf Morphin. — Exper. 12. Eine Katze. Eingeführt in den Magen werden 0,15 g Morphin in Form von Opium; nach 25 Minuten ist die Katze verendet; das Blut zeigt eine recht deutliche Reaction von Morphin. Bei dem Adamson'schen Vergiftungsfall erhielt Kauzmann aus Blut (145 ccm) ebenfalls ein positives Resultat.

Landsberg gelang es nur nach Verabreichung von sehr grossen Dosen, das Morphin im Blute wieder nachzuweisen.

Marmé konnte bei Dosen von 0,1 g Morphin, subcutan beigebracht, positive Resultate im Blute von Hunden, Katzen und Kaninchen erhalten.

Jussewitsch berichtet, dass er bei Kaninchen das unter die Haut gespritzte Morphin im Blute wieder fand und aus dem Serum quantitativ bestimmen konnte (nach Otto). Im Blutkuchen fand er gar kein Morphin.

Wormley giebt an, bei Thierversuchen sowohl nach subcutan als auch per os erfolgter Application von Morphin dieses Alkaloid im Blute wiedergefunden zu haben.

Heger sagt, dass er noch nach 3 Stunden, von der Einspritzung an gerechnet, im Blute von Thieren das Morphin nachweisen konnte.

5. Leber.

Schon Orfila will bei einigen mit Morphin vergifteten Hunden das Alkaloid aus der Leber isolirt und erkannt haben.

Kauzmann: Exper. 1. Aus Leber und Galle, gemeinsam untersucht, entsteht eine sehr deutliche Morphinreaction. — Exper. 2. Leber und Galle geben keine Reaction auf Morphin. Die Leberisolirungsrückstände von Exper. 3, ebenso Exper. 6 und 12 weisen sehr deutliche Morphinreactionen auf.

Marmé kommt bei Leberuntersuchungen nach Vergiftung verschiedener Thiere mit geringen Morphingaben, subcutan oder per os beigebracht, stets zu einem positiven Resultat.

Jussewitsch gelang es nicht, bei vergifteten, durchspülten Kaninchen das Morphin in der Leber nachzuweisen. Die subcutan zugeführte Dosis des Giftes betrug 0,1 g. Er behauptet, dass eine Zucker-Kochsalzlösung das Blut mit dem Morphin zusammen aus der Leber entfernt.

Heger konnte bei seinen Versuchsthieren das Morphin in der Leber mit grosser Deutlichkeit nachweisen.

6. Milz, Herz, Lungen, Galle, Speichel, Muskeln, Gehirn und Rückenmark.

Was die Milz betrifft, so hat Kauzmann (Exper. 2) in derselben und auch im Pankreas kein Morphin finden können. Wormley und auch Heger wollen es in der Milz nachgewiesen haben. Herz und Lungen hat Kauzmann in Gemeinschaft mit dem Blut untersucht, kam jedoch, wie schon bemerkt, zu einem negativen Resultat. Lassaigne konnte aus dem Herzen kein Morphin isoliren. Marmé erhielt aus den Lungen positive Resultate. Bei der Untersuchung der Galle gelangte Kauzmann in den Versuchen 10 und 12 zu positiven, bei den Exper. 4 und 6 dagegen zu negativen Resultaten. Gleichfalls negativ fiel das Ergebniss bei Exper. 2 aus, wo Leber und Galle gemeinsam zur Untersuchung gelangten. Bezüglich des Adamsonschen Vergiftungsfalles erhielt der Autor aus der Galle eine äusserst schwache Morphinreaction. Heger vertritt die Meinung, dass das in der Leber vorhandene Morphin nicht in der Galle erscheint. Was das Uebergehen des Morphins in den Speichel anlangt, so konnte Rosenthal bei seinen Versuchen an Menschen nicht unbeträchtliche Morphinmengen in demselben nachweisen; eine intensive Reaction trat noch nach Gaben von 0,05 g ein. Stolnikow hat ebenfalls eine Ausscheidung des Alkaloides durch den Speichel beobachtet. Kauzmann erwähnt schon, dass er bei dem Adamson'schen Fall in Nasen- und Mundabsonderungen Morphin nachzuweisen vermochte. Hinsicht-

lich des Morphinvorkommens in den Muskeln gelangt Jussewitsch bei zwei Versuchen an Kaninchen, denen je 0,1 g Morphin subcutan beigebracht worden war, zu einem negativen Resultat. Heger dagegen will in Muskeln Morphin wohl nachgewiesen haben. Im Gehirn konnte Kauzmann bei allen seinen diesbezüglichen Experimenten kein einziges Mal Morphin nachweisen, auch nicht in dem erwähnten Adamson'schen Fall. Jussewitsch will an zwei entbluteten und durchspülten Kaninchen nach subcutaner Injection von 0,1 g Morphin im Gehirn mit Rückenmark zusammengenommen jedesmal das Alkaloid und zwar in quantitativ (?) bestimmbaren Mengen gefunden haben. Heger giebt an, dass er im Mark (la mulle) der mit Morphin vergifteten Thiere das Alkaloid immer auffinden konnte.

Die Vertheilung in einzelnen Organen der Thiere ist nach Heger folgende: Morphin findet sich kurze Zeit nach seiner Einspritzung in grosser Menge im Blut, in je etwas geringerer in der Leber, in den Nieren, der Milz, dem Mark (la mulle), den Muskeln; nach einer Vergiftungsdauer von 30 Minuten befindet sich das Alkaloid zum grössten Theil in der Leber, abnehmend in dem Mark, den Nieren, dem Blut und den Muskeln. Drei Stunden nach der letzten Einspritzung ist Morphin am meisten im Mark vorhanden; dann folgen Leber, Nieren, Milz, Blut, Muskeln.

B. Ueber das im Organismus irgend wie chemisch veränderte Morphin.

Bis zum Jahre 1883 sind keine auf chemischem Wege nachweisbar sicheren Anhaltspunkte bekannt geworden, die für eine vor sich gegangene Umwandlung unseres Alkaloides im Organismus sprechen könnten, obgleich alle, die sich mit dem Morphinnachweis aus Organen beschäftigten, einer Ansicht waren, dass nämlich incorporirtes Morphin sich im Organismus zersetzen müsse.

Führe ich die bis zu dem genannten Jahre ausgesprochenen Ansichten über eine vor sich gehende Umwandlung an, so ist schon Lassaigne (1824) zu erwähnen, der bei Thierversuchen 10 Minuten nach Einführen von grossen Dosen Morphin selbiges im entzogenen Blut nur in „Spuren“ wiedergewinnen, dagegen aus künstlicher Mischung von Blut und Morphin letzteres leicht nachweisen konnte. Er zieht den Schluss, dass dieses Alkaloid in dem Blute sich zersetzen muss, oder dass es aus demselben sehr bald ausgeschieden wird.

Taylor (1862) und ebenfalls Cloëtta (1866) behaupten, dass Morphin im Organismus sich zersetzt oder seine Eigenschaften verändert. Fresenius und Neubauer[16]) (1873) schliessen sich im Grossen und Ganzen den beiden Vorgängern an; sie hatten in Leichentheilen kein Morphin nachweisen können und kommen zum Schluss, dass ein chemischer Nachweis von Pflanzengiften resp. Morphin unter Umständen (geringe Gaben) unmöglich wird.

Kauzmann (1868) ist der erste, der aus einer grossen Zahl von Organen bei seinen Thierversuchen nach Vergiftung, allerdings mit hohen Dosen, Morphin wiederfinden konnte. Er lieferte den Beweis, dass bei Morphinvergiftungsfällen der Nachweis nicht so schwer

zu führen sei, und dass das Morphin nicht so leicht sich im Organismus, wie man es bisher mehr oder weniger annahm, zersetzte.

Landsberg (1881) sagt: „Wird Morphin in das subcutane Gewebe eingespritzt, so gelangt es allmählig in die Blutbahn. Hier wird es zum grössten Theil zerlegt, entweder durch ein Ferment oder in Folge der Alkalescenz des Blutes oder durch dessen Gase. Das Alkaloid ist nur dann nachweisbar, wenn es in grösserer Quantität incorporirt wird, als das Blut fähig ist, zu zersetzen."

Bei seinen Thierversuchen Morphin aus dem Harn abzuscheiden, bemerkt Burkart (1882), es finde ein Uebergang des unveränderten Alkaloides in den Harn in vielen Fällen gar nicht, in anderen nur spurweise statt; die gesammte übrige Menge werde zwar nicht verbrannt, aber sie erleide offenbar vor dem Uebergang in den Harn eine Modification, eine Art von Synthese, welche ihrerseits zwar den Charakter, nicht aber die Intensität der giftigen Wirkung des Morphins beibehält. Diese Modification, sagt er, entzieht sich unseren bisherigen Nachweisungsmethoden.

Erst Eliassow (1882) weist auf ein wahrscheinliches Umwandlungsproduct hin, welches er aus Harn isoliren konnte. Letzterer Autor sagt: „1. Nach grossen Dosen Morphin lässt sich dasselbe mit Sicherheit im Harn nachweisen; 2. nach kleineren Dosen (einigen Centigramm bis ein Decigramm) gelingt es nicht, Morphin unverändert im Harn zu finden. Dafür erscheint in demselben eine Substanz (wahrscheinlich ein Umwandlungsproduct des Morphins), welche mit Fröhde's Reagens grünblau, mit concentrirter Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure (Husemann's Reagens) ebenfalls grünblau sich färbte, mit concentrirter Schwefelsäure allein schmutzigbraun. 3. Bei gleichzeitiger Herabsetzung der Oxydationsprocesse im Körper durch Curare oder Chinin gelingt es ebenfalls nicht, den Uebergang von kleinen Mengen Morphin in dem Harn nachzuweisen. 4. Bei Verabfolgung grosser Dosen konnte eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure und eine nicht unerhebliche Ammoniakabscheidung beobachtet werden."

Stolnikow: „Eine Ausscheidung des Morphins in den Harn in Form von Morphinätherschwefelsäure findet aus den vielen angestellten Versuchen selbst nicht in den geringsten Spuren statt. Die Vermehrung der Aetherschwefelsäure wird wohl nicht direct durch Morphin, sondern durch andere Körper hervorgerufen werden, welche wahrscheinlich Umwandlungsproducte des Morphins darstellen; es ist hierdurch erklärlich, dass das Morphin in den Harn in unbedeutenden Spuren übergeht. Zieht man die Untersuchungen Baumann's in Betracht, welche lehren, dass fast alle Phenole in den Organen zu Aetherschwefelsäuren umgewandelt werden, und ferner, dass Morphin ein phenolartiger Körper ist, so ist das beschriebene Verhalten des Morphins im Organismus leicht zu deuten."

Marmé (1883) fand im Darmtractus und in der Leber bei Anwendung nicht tödtlicher Morphindosen oft einen Körper, der durch Fröhde's Reagens nicht violett wie Morphin, sondern rein blau und grün gefärbt wurde; er glaubt das erhaltene Isolirungsproduct für identisch mit dem von Polstorff als Oxydimorphin bezeichneten Körper erklären zu können, da die Reaction mit

Fröhde's Reagens bei beiden Körpern, wie Marmé behauptet, die gleiche wäre.

Marmé's Schüler Puschmann (1895) berichtet — offenbar in Folge des oben von Marmé erwähnten Umstandes — gleichsam als bekannte Thatsache, dass in Se- und Excreten von Morphinisten und chronisch mit Morphin vergifteten Thieren Oxydimorphin, wenn auch nur in Spuren, aufgefunden worden sei. Puschmann hält es aber für durchaus unwahrscheinlich, dass grössere Mengen von Oxydimorphin im Blute chronisch mit Morphin vergifteter Menschen oder Thiere sich ansammeln, da nach seinen Beobachtungen Oxydimorphin in alkalischer Lösung nur einige Zeit sich unverändert erhalten kann. Wahrscheinlich, bemerkt er, wird das im Körper aus Morphin sich bildende Oxydimorphin sehr schnell weiter oxydirt, so dass eben immer nur Spuren des letzteren sich nachweisen lassen.

Schneider (1884) wendet sich gegen die von mehreren Autoren gemachte Annahme, dass die eingenommene Morphinmenge sich sofort in zwei Portionen theilt, von denen die grössere eine Zersetzung erleidet, die andere den Körper passirt. Da er stets bei seinen Thierversuchen (p. 45) Morphin sehr deutlich aus Harn nachweisen konnte, nimmt er an, dass die grösste Menge des Morphins unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.

Donath (1886) behauptet: „1. Das Morphin verschwindet im Organismus vollständig und wird zu keinem anderen Alkaloid umgewandelt. 2. Oxydimorphin konnte niemals im Morphinistenharn nachgewiesen werden. 3. Aus der Abwesenheit des Morphins im Harn ist daher natürlich kein Schluss auf die nicht stattgehabte Aufnahme zu ziehen."

Roger[38]) (1887): „Die Leber wandelt Alkaloide, wie z. B. das Morphin, und andere Körper in eine für dieses Organ specifische Modification um. Letztere entsteht nicht, wenn die Leber kein Glykogen enthält; enthält diese daher Glykogen, so kann consequent die Modification beobachtet werden." Seine Untersuchungen waren jedoch nur physiologischer Art, insofern, als er eine Abschwächung der giftigen Wirkung des Morphins beim Durchgang durch die Leber constatiren konnte. Chemische Reactionen hat er leider nicht angestellt.

Lamal (1889) bemerkt: „1. Das Morphin wandelt sich bei der Circulation im Blute und in den Geweben in Oxymorphin (= Oxydimorphin) um. 2. Dieses Oxymorphin wird durch den Harn entfernt. 3. Die Oxydation ist bald vollständig, bald unvollkommen; im letzteren Fall findet sich ein Theil des Morphins im Harn. 4. Bei toxikologischem Nachweis des Morphins wird man daher neben diesem Alkaloid sein erstes Oxydationsproduct, das Oxymorphin im Blute, im Harn und in den Gefässen aufzusuchen haben."

Heger (1894): „Die Leber und andere an Blutgefässen reiche Organe vermögen gewisse Gifte und speciell das Morphin nicht allein anzuhalten, sondern wohl sogar zu zerstören."

Brestowski[7]) sagt in seiner Zusammenfassung (1894): „Das Morphin wird im Organismus so gut wie ganz zerstört;

weder im Harn noch in den Organen ist es bei Aufnahme von mässigen Mengen nachweisbar. Neuerdings wurde gezeigt, dass ein verschwindend kleiner Theil in den Harn übergeht; in grösseren Mengen wird aus dem Morphin Oxydimorphin."

Diese recht allgemein gewordene Anschauung der Bildung von Oxydimorphin führt auch Prof. Dragendorff in seiner neuesten Auflage der Erm. d. Gifte (1895) an, indem er sagt: „Da das Morphin eine der am meisten zur Zersetzung geneigten Pflanzenbasen ist, so war eine partielle Zersetzung im Körper zu erwarten. Wir wissen jetzt, dass der grössere Theil in das unwirksame Pseudomorphin (Oxydimorphin, Dehydromorphin) umgewandelt wird."

Nachdem diese meine Dissertation längst erschienen war, ja nachdem der Abdruck derselben in diesen Institutsarbeiten bereits angefangen hatte, erschien die neue Auflage von Otto's Anleitung[52]), worin dieser ohne die geringsten Skrupel und trotzdem ihm die Existenz meiner Arbeit bekannt war, auf S. 277 sich folgendermassen ausdrückt: „Morphin geht im Körper in ungiftiges Oxydimorphin über."

Ueberschauen wir das Bild des in den beiden letzten Kapiteln in kurzen Umrissen entworfenen gegenwärtigen Standes der Morphinfrage, so sehen wir bei Berücksichtigung der wesentlichsten Punkte einerseits die Widersprüche bezüglich des Vorkommens des Alkaloides im Blute und in den seltener zur Untersuchung gelangten Organen, wie Milz, Gehirn, Rückenmark; andererseits tritt uns die eigentlich nur auf Hypothesen beruhende Anschauung über die Umwandlung des Morphins in Oxydimorphin bei einzelnen der hervorragendsten Autoren so entgegen, als sei sie eine unumstössliche, sehr fest begründete Wahrheit.

VIII. Meine eigenen Ergebnisse.

Im Hinblick auf die in der Literatur enthaltenen Lücken bestrebte ich mich dieselben durch eigene Versuche wenigstens etwas zu klären, und kam zu dem Ergebniss, dass im Organismus, wenigstens in dem der Katze, drei von einander sich verschieden verhaltende Morphinmengen scharf aus einander gehalten werden müssen, die ich als 1. „unverändertes", 2. „gepaartes" und 3. „umgewandeltes" Morphin zu bezeichnen vorschlage. Es scheint mir das Richtige, dieses mein Endergebniss gleich hier anzuführen, anstatt den Leser durch lange Berichte über Versuchsreihen zu ermüden, aus deren Einzelheiten ihn doch nur Weniges interessiren kann. Echtes Oxydimorphin vermochte ich niemals aufzufinden.

1. Der unveränderte Theil des eingespritzten Morphins.

Das in den Organen „unverändert“ gebliebene Morphin wies ich in allen meinen Untersuchungen nach völliger Isolirung mit meinem Formalinreagens nach. Ich konnte ferner das unveränderte Morphin stets vermittelst Kaliumcadmiumjodid als Doppelsalz in eine typische Krystallform überführen. Das unveränderte Morphin kommt im Blute (und zwar im Serum) nur bis etwa zur 15. Minute nach der letzten intravenösen Einspritzung vor; ferner findet es sich in Leber, Nieren, Harn, Magen, Darm, Fäces, Lungen, Speichel. Niemals fand ich es im Blute später als nach 15 Minuten und überhaupt nie im Gehirn, nie im Rückenmark und nie in der Milz.

2. Der gepaarte Theil des eingespritzten Morphins.

In den letztgenannten Organen, d. h. im Gehirn, Rückenmark und in der Milz, sowie im Blute, wenn seit der letzten Einspritzung ins Gefässsystem mehr als 15 Minuten verflossen sind, kommt das Morphin zwar unzweifelhaft auch vor, jedoch nicht als unverändertes, sondern als gepaartes und nur als solches. Dieses von mir als „gepaart“ bezeichnete Morphin ist ein Umwandlungsproduct, lässt sich aber auf demselben Wege der Abscheidung, der für das unveränderte Morphin gilt, isoliren. Aufgenommen wird es von Wasser, angesäuertem (HCl) Wasser, verdünntem und absolutem Alkohol, ammoniakalischem Essigäther; nicht aufgenommen wird es von saurem Aether, saurem Amylalkohol und saurem Essigäther. Es ist farblos und amorph. Es zeigt im Gegensatz zu Morphin mit dem Formalinreagens überhaupt keine Farbenreaction und lässt durch Kaliumcadmiumjodid sich nicht in eine typische Krystallform überführen. Dieses gepaarte Morphin kann jedoch durch geeignete Mittel in seine Bestandtheile zerlegt werden, von denen einer reines Morphin ist; dafür spricht die nach der Zerlegung prompt eintretende typische Farbenreaction des Morphins und das Erscheinen der Krystallform des nun bildbaren Doppelsalzes. Die Zerlegung geschieht zweckmässig durch Säuren (HCl); sie kann jedoch auch auf alkalischem Wege durch Magnesiumoxyd hervorgerufen werden; sie kann entweder nach vollständiger Isolirung der gepaarten Verbindung durch ammoniakalischen Essigäther oder schon vorher nach Aufnahme derselben mit absolutem Alkohol vorgenommen werden. Entschieden für mehr geeignet halte ich die Zerlegung nach letzterem Modus (ausser bei Harn). Um diese zu bewerkstelligen, nimmt man den von Alkohol möglichst befreiten Rückstand mit ca. 2 ccm Wasser und 8 ccm verdünnter Salzsäure auf (bei Leberrückstand etwas mehr Säure) und verdampft dieses Gemisch auf dem Dampfbade und zwar in einer Porzellanschale (nicht Glasschale) bis zur Trockne. Die gepaarte Verbindung wird dadurch vollständig zerlegt und der schwarze, natürlich weiterer Reinigung bedürfende Rückstand enthält nun unverändertes

Morphin. Diese weitere reinigende Abscheidung und Isolirung des Alkaloides geschieht nach meinem Gange. Der zweite Modus, der auf einer Zerlegung des durch ammoniakalischen Essigäther erst isolirten gepaarten Morphins basirt, wäre insofern weniger zu empfehlen, als unreine Rückstände erhalten werden, d. h. salzsaures Morphin + sein gepaart gewesener Körper, der in Folge der Einwirkung der HCl etwas gebräunt aussieht. Dass dieser fremde beigemengte Körper einerseits bei Identificirung des Morphins mittelst Farbenreaction und Krystallform besonders bei quantitativen Bestimmungen recht hinderlich ist, dass andererseits ein nochmalig erforderlicher Reinigungsprocess vermittelst Amylalkohol und Essigäther mit geringen Verlusten des Alkaloides verknüpft sein kann, ist selbstverständlich.

Betrachten wir unter dem Gesichtswinkel des eben Erörterten die bisher in Anwendung gekommenen Abscheidungsmethoden, so erweist sich Folgendes: Wird die angesäuerte Flüssigkeit, die das Ausziehen des Morphins aus den einzelnen Organen, in diesem Fall Gehirn, Blut resp. Serum (nach mehr als 15 Minuten), Rückenmark, Milz, bewerkstelligt, neutralisirt und zwar vor ihrem Eindampfen, somit auch vor der Aufnahme in Alkohol — Dragendorff-Kauzmann'scher Abscheidungsweg — so bleibt das „gepaarte" Morphin bei weiterem Verlauf der Abscheidung als solches bestehen und bei Zusatz der beiden Reagentien erscheint weder eine Farbenreaction noch die typische Krystallform. Digeriren wir dagegen die angesäuerte wässerige Untersuchungsflüssigkeit, ohne sie zu neutralisiren, längere Zeit auf dem Wasserbade, wie es alle anderen Ausscheidungsmethoden vorschreiben, so wird das gepaarte Morphin in seine Bestandtheile zerlegt und wir erhalten die Reactionen auf unzersetztes Morphin. So gelang es Kauzmann z. B. nicht, bei 5 Thiervergiftungsversuchen aus Blut das Morphin nachzuweisen; er hatte seine Schwefelsäure vorschriftsmässig neutralisirt; bei seinen letzten Versuchen 10 und 12, in denen er, wie er besonders bemerkt, schwefelsäurehaltiges Wasser auf das Blut längere Zeit bei Dampfwärme hatte einwirken lassen, erhielt er dagegen mit aller Deutlichkeit Morphinreactionen. Kauzmann berichtet diesen Umstand bloss als Factum, ohne jedoch ihm einen besonderen Werth beizulegen. Wir haben hier ein eclatantes Beispiel dafür, dass es sich in seinen ersten 5 Versuchen um „gepaartes" Morphin handelte, welches durch die Neutralisation der Schwefelsäure nicht zerlegt und somit mit Fröhde's Reagens nicht erkannt werden konnte, dagegen in den beiden letzten Versuchen wohl erkannt werden musste, da ja durch die lange Einwirkung der Schwefelsäure unverändertes Morphin wieder abgespalten wurde. Auch Lassaigne bei seinem Verfahren und ebenso Orfila vermochten in dem Blut ihrer vergifteten Thiere nach ca. 10—15 Minuten nur noch „äusserst geringe Spuren" Morphin zu constatiren; nach längerer Vergiftungsdauer fanden sie gar nichts mehr vor. Ziehen wir deren angewandte Methode in Betracht — mit Alkohol wurde das Morphin ausgezogen (ohne Säure), die Verunreinigungen mit Bleiessig gefällt — so ist es verständlich, dass, da das „gepaarte" Morphin nicht zerlegt werden konnte, sie daher auch keine Reaction auf unverändertes Morphin erhielten. Jeder Wiederholer dieser Versuche würde zu denselben negativen Ergebnissen kommen müssen. Einen weiteren unzweideutigen

Beweis für die Gegenwart von gepaartem Morphin erblicke ich in dem Ergebniss von Stolnikow. Letzterer führte Morphinvergiftungsversuche an Hunden aus. Der Harn jedes Hundes wurde für sich besonders aufgefangen und in zwei Hälften getheilt. Die eine Hälfte säuerte Stolnikow mit Essigsäure an und verfuhr weiter nach der Dragendorff'schen Methode, die andere Hälfte der Harnportion erhitzte er dagegen erst ca. 6 Stunden auf dem Dampfbade; als Ansäuerungsmittel nahm er in letzterem Falle Salzsäure. Nach der Isolirung des Morphins aus den beiden Harnportionen erhielt er nun, wie er besonders bemerkt, aus der mit Salzsäure längere Zeit erhitzten Hälfte stets eine intensivere Farbenreaction als aus der Essigsäure angesäuerten. Er konnte sich diese Verschiedenheit nicht befriedigend erklären; ich kann es aber sehr wohl. Aus Gehirn und Milz fand Kauzmann nach der Dragendorff'schen Methode, wie es auch vorauszusetzen ist, kein Morphin. Heger dagegen, desgleichen auch Jussewitsch (Gehirn) mussten ihren angewendeten Methoden nach in den genannten Organen Morphin finden. Das eben Gesagte gilt auch für Blut.

Die scheinbaren Widersprüche der Literatur für Blut, Gehirn, Rückenmark, Milz finden somit ihre ausreichende Erklärung in den angewandten Abscheidungsmethoden und in dem Auftreten der von mir gefundenen Modificationsproducte des Morphins, speciell des gepaarten Morphins.

3. Der umgewandelte Theil des eingespritzten Morphins.

Im Organismus kommt ferner ein zweites Derivat des Morphins vor, welches ich im Gegensatze zu dem „gepaarten" als „umgewandeltes" Morphin bezeichnen möchte. Es findet sich oft neben unzersetztem Morphin in der Leber und den Nieren, seltener im Darm vor. Es ist schwach bräunlich bis deutlich braun gefärbt (gewiss nach dem Grade der Umwandlung) und verhält sich hinsichtlich der Isolirung gleichfalls wie das erwähnte „gepaarte" Morphin und somit auch wie Morphin selbst; es ist löslich in Wasser, in mit Salzsäure angesäuertem Wasser, verdünntem und absolutem Alkohol, ammoniakalischem Amylalkohol und ammoniakalischem Essigäther; unlöslich dagegen ist es in saurem Aether, saurem Amylalkohol, saurem Essigäther. Es lässt sich ebensowenig wie das gepaarte Morphin durch Kaliumcadmiumjodid in die typische Krystallform überführen, weist aber mit dem Formalinreagens eine grüne Farbenreaction auf, im Gegensatz zu dem gepaarten Morphin, wo überhaupt keine Farbenreaction eintritt, und im Gegensatz zu unverändertem, reinem Morphin, wo eine prachtvoll rothviolette Farbenreaction entsteht. Anlässig des grünen Farbentones sei an dieser Stelle bemerkt, dass mein umgewandeltes Morphin mit Husemann's Reagens eine grüne, mit Fröhde's Reagens eine blaue, blaugrüne oder grüne Reaction zeigt. Die bald olivengrüne, bald schön tiefgrüne Farbe tritt selten sofort nach Zusatz des Formalinreagens auf, gewöhnlich erst nach einigen Minuten, kann mitunter aber auch beim Stehen bis zu einem Tage noch entstehen. Dieser

letzterwähnte Umstand hängt gewiss zusammen mit dem Grade der vor sich gegangenen Umwandlung des Morphins. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von isolirtem unverändertem und umgewandeltem Morphin und in den selten vorkommenden Fällen, in denen, wie schon oben erwähnt, sofort die Grünfärbung entsteht, zeigt sich mit aller Deutlichkeit auch noch die violette Farbe des unveränderten Morphins als violettgrün. In den meisten Fällen habe ich die violettrothe Farbe erst ungestört eintreten sehen, bis dieselbe allmählig ins Grünliche überging, um bald von der grünen Farbe vollständig verdrängt zu werden. Als recht charakteristisch sind noch die schwarzen Ausscheidungen zu bemerken, die immer nach Erscheinen der grünen Farbenreaction in der Flüssigkeit auftreten. Die grüne Flüssigkeit, auf offenem Uhrglase aufbewahrt, hält sich so gut wie unverändert über einen Monat lang.

Als Ursache einer vor sich gehenden Umwandlung des Morphins giebt Roger Glykogenanwesenheit in der Leber an. Es wurden von ihm jedoch, wie schon bemerkt, nur physiologische Versuche angestellt; irgend welche Daten über Isolirung und Identificirung seines Umwandlungsproductes auf chemischem Wege liegen nicht vor, so dass ein Vergleich desselben mit dem meinigen nicht ohne Weiteres möglich wäre. Ich bin jedoch gleichfalls zur Ueberzeugung gelangt, dass die Hauptursache oder wenigstens eine der Ursachen für die Umwandlung des Morphins in der Leber in der Glykogenanwesenheit zu suchen ist, zumal da in einem meiner Versuche „umgewandeltes“ Morphin aus einer Mischung von Zellenbrei einer normalen Leber, von Glykogen, reinem Morphin mit schwach angesäuertem Wasser nach mehrtägigem Digeriren bei ca. 20° erhalten wurde. Im Organismus muss jedoch der Process der Umwandlung gewiss mit den Nebenfactoren zusammenhängen, die die Leberthätigkeit beeinflussen und dadurch die Umwandlung des Morphins öfters beeinträchtigen resp. gar nicht entstehen lassen. Als Beispiel dafür sei erwähnt, dass ich im heissen Sommer regelmässig das umgewandelte Morphin bei Vergiftungsversuchen aus der Katzenleber und aus Nieren isoliren konnte, während im Herbst bei ca. 5 hinter einander auf gleiche Weise ausgeführten Untersuchungen (ebenfalls Katzen) ich dasselbe aus Leber und Nieren nicht erhielt. Jedenfalls dürfte aber fortan bei vorkommenden Vergiftungen der Nachweis dieses Umwandlungsproductes mit als ein nicht zu unterschätzendes Argument für die Anwesenheit des Morphins im Organismus benutzt werden können.

4. Ueber die Bildung von Oxydimorphin im Organismus.

Ich führe zuerst die Löslichkeitsverhältnisse des Oxydimorphins an. Es ist ein Körper, der (siehe bei Dragendorff) unlöslich ist im Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, und nicht durch Petroläther, Benzol, Chloroform ausgeschwenkt werden kann. „Darin, dass Oxydimorphin selbst aus alkalischer Lösung,“ bemerkt Dragendorff, „nicht durch Chloroform und schwer durch Amylalkohol aufgenommen wird, liegt immerhin ein Unterschied zwischen ihm und Morphin.“ Ich habe weiter constatiren können, dass Oxydimorphin im Gegen-

satz zu Morphin, welches ja bekanntlich leicht im ammoniakalischen Essigäther sich löst, nicht von ammoniakalischem und ebenso nicht von saurem Essigäther aufgenommen wird.

Wende ich mich nun zu der Anschauung über die Bildung von eingeführtem Morphin in Oxydimorphin im Organismus, so giebt Marmé allein eine Charakteristik des von ihm aus Darmtractus und Leber isolirten Körpers, den er für Oxydimorphin hält. Eine Beweisführung von Seiten der anderen Autoren liegt nicht vor, auch nicht von Lamal. Nicht unerwähnt möchte ich an dieser Stelle lassen, dass Donath bei Morphinvergiftungsversuchen im Harn von Thieren niemals Oxydimorphin finden konnte.

Betrachten wir einzelne Punkte genauer, in denen vielleicht charakteristische Abweichungen zwischen dem von Marmé angenommenen und dem wirklichen Oxydimorphin zu constatiren wären, so ist an erster Stelle hier das Fröhde'sche Reagens zu erwähnen. Was letzteres nämlich anlangt, so ist es eine bekannte Thatsache, dass dieses Reagens, mit organischen Substanzen zusammengebracht, secundäre Farben erzeugt, die dem Reagens selbst zukommen, es ist die blaue, blaugrüne oder grüne Farbe; und zwar entstehen diese bald sehr schnell, bald langsamer. Bekanntlich färbt sich Fröhde's Reagens, in hellen Gläsern aufbewahrt, schon beim Stehen am Tageslicht blau, was gewiss mit einem vor sich gehenden Reductionsprocess des in dem Reagens enthaltenen molybdänsauren Salzes zusammenhängt. Aus dem Vorstehenden ersehen wir, dass lediglich die entstehende blaue Farbennuance beim Zusatz von Fröhde's Reagens zum Marmé-schen Isolirungsproduct kein wesentliches Moment für die Annahme, dass es Oxydimorphin war, sein kann. Zweitens ersehen wir aus Dragendorff's Erm. d. G. (1895), dass das Fröhde'sche Reagens mit Oxydimorphin nicht die blaue, sondern eine ausgesprochen violette Farbenreaction giebt (ebenso verhält sich Husemann's Reagens). Beim Stehen erscheinen natürlich wieder die gewöhnlichen secundären Farben des Reagens. Nach Puschmann soll Oxydimorphin wie Morphin mit Fröhde's Reagens eine violette Farbenreaction entstehen lassen, salzsaures Oxydimorphin dagegen mit dem genannten Reagens zuerst allerdings eine blaue, dann aber auch violett werdende Reaction geben. Marmé erwähnt nichts davon, dass er vor dem Anstellen der Farbenreaction seinen ausgeschüttelten Körper erst in salzsaures Salz übergeführt hat. Drittens möchte ich nur noch als Factum anführen, dass Marmé's Körper auf dem Wege der Abscheidung aus dem mit Salzsäure angesäuerten Untersuchungsobjecte von Alkohol aufgenommen wurde, während Oxydimorphin als solches und als salzsaures Salz von Alkohol nicht aufgenommen wird. Aus dem Allen scheint mir hervorzugehen, dass der von Prof. Marmé isolirte Körper gar nicht Oxydimorphin war.

Vergleichen wir jedoch die vom letztgenannten Autor durch Ausschütteln mit ammoniakalischem Amylalkohol erhaltene Substanz mit der von Eliassow aus Harn und zwar durch Ausschütteln mit ammoniakalischem Essigäther gewonnenen, und ziehen wir den Umstand in Betracht, dass Eliassow sowohl durch Fröhde's als durch Husemann's Reagens eine grünblaue Farbenreaction mit seinem isolirten Körper erhielt, bedenken wir ferner, dass mein „um-

gewandeltes" Morphin erstens von ammoniakalischem Essigäther und ammoniakalischem Amylalkohol aufgenommen wird, dass es zweitens sich in Leber, Nieren und Darm vorfindet, dass es drittens sich mit Fröhde's Reagens blau oder blaugrün oder sofort grün, mit Husemann's Reagens grün und mit meinem Formalinreagens ebenfalls grün färbt, so kann man mit einiger Sicherheit den Schluss ziehen, dass es sich gewiss um eine und dieselbe Substanz handelt, die Marmé, Eliassow und ich erhielten. Marmé's Oxydimorphin und die Eliassow'sche Substanz sind höchst wahrscheinlich nichts Anderes als mein umgewandeltes Morphin.

Orfila schon und nach ihm Kauzmann berichten, dass der Fäulnissprocess auf Morphin keinen zersetzenden Einfluss ausübt. Ich stellte ebenfalls einige Beobachtungen mit verschiedenen Organen an, denen ich je 8 Deci-mg Morphin. hydrochlor. hinzugesetzt hatte. Noch nach zweimonatlichem Stehen in offenen, stets feucht gehaltenen Bechergläsern wiesen mir alle Untersuchungsobjecte deutliche Reactionen auf unverändertes Morphin; ich muss also Orfila und Kauzmann beistimmen. Uns interessirt hier namentlich, dass die Fäulniss die Farbennuancen aller uns hier angehenden Farbenreactionen gar nicht beeinflusst.

IX. Die Vertheilung des eingeführten Morphins im Organismus.

Um in Erfahrung zu bringen, wie kleine Mengen von Morphin in Organen vermittelst meines Abscheidungsweges noch isolirt werden können, stellte ich einige Versuche mit frischen Organen einer unvergifteten Katze von 3100 g an, denen ich bestimmte Morphinmengen zusetzte. Noch deutliche Reactionen auf unverändertes Morphin erhielt ich mit meinem Formalinreagens aus der Dickdarmschleimhaut, der 1 dmg Morphin. hydrochlor., ferner aus den Nieren, denen 2 dmg, und aus der Dünndarmschleimhaut, der ebenfalls 2 dmg zugesetzt worden waren.

Alle Untersuchungen über die Vertheilung des Alkaloides im Organismus wurden in gleicher Weise ausgeführt. Jedes Thier (Katzen, ca. 2500—2900 g schwer) wurde in den letzten 2 Tagen vor der Vergiftung mit nur flüssiger Nahrung (Milch) gefüttert und die letzten 12 Stunden ganz ohne Nahrung gelassen (um möglichst wenig Fäces und Mageninhalt zu erhalten). Jedes demgemäss vorbereitete Thier erhielt 0,006 g Morphin. hydrochlor. intravenös in die Jugularis eingespritzt. Direct ins Blut habe ich das Alkaloid deshalb eingeführt, weil das circulirende Blut mit Hülfe der Organe im Organismus am gleichmässigsten eine Vertheilung und eine eventuelle Veränderung des einverleibten organischen Körpers veranlasst. Die Injection von 0,06 g Morphin fand innerhalb 10 Minuten in 3 ccm Wasser gelöst (3 Spritzen) statt. Die Entblutung (von der Carotis aus) wurde, von der

letzten Einspritzung ab gerechnet, bei verschiedenen Thieren theils nach einer Viertelstunde, theils nach einer Stunde, nach zwei Stunden und nach zwei und einer halben Stunde vorgenommen. Die noch in den Organen zurückgebliebenen Blutmengen entfernt man am vollständigsten vermittelst 1500—2000 ccm einer Zuckerkochsalzlösung, die in die absteigende Aorta eingespritzt wird. Letztere Lösung bereitet man aus 18 l destillirten Wassers, 360 g Rohrzucker und 180 g Kochsalz. Die Durchspülung geschah deshalb, um erstens Fehlerquellen zu vermeiden, die sonst bei der Bearbeitung der einzelnen Organe durch die Anwesenheit von eventuell morphinhaltigem Blut sich einstellen würden zweitens um der Frage des eventuellen Zurückhaltens des Alkaloides in den Organen näher zu treten. Zur Untersuchung gelangten zum grössten Teil schon genannte Objecte: die Schleimhaut des Magens mit sehr geringem Mageninhalt, die des oberen Dünndarms, des unteren Dünndarms, des Dickdarms mit geringen Fäcesmengen, ferner die Milz, die Leber, die Nieren, der Harn, der Speichel, das Gehirn, das Rückenmark, das Blut und die Galle. Ausser der Galle (6mal untersucht) gaben mir alle anderen genannten Objecte positive Resultate.

Die Vertheilung des Morphins, ausgedrückt in Zahlen, die Mittelwerthe zahlreicher Untersuchungen angeben, gestaltet sich für die obengenannten Zeiträume so, wie die umstehende Tabelle zeigt.

Das Morphin wurde aus der gepaarten Verbindung durch Zerlegung als unverändertes abgeschieden und als solches in der Tabelle quantitativ angeführt.

Die Differenzen der angegebenen Mittelwerthe schwanken bei Leber um mehrere, bei den anderen Objecten um ca. ein Decimilligramm.

Nach 2½stündiger Vergiftungsdauer befinden sich die Katzen, welche bekanntlich durch Morphin zunächst furchtbar erregt werden, in der Regel schon im Zustande vollständiger agonaler Erschlaffung.

Die Section wies im Allgemeinen keine Abnormitäten der einzelnen Organe auf; nur nach längerer Vergiftungsdauer (ca. 2 St.) konnte man hin und wieder eine sehr schwache Röthung der Schleimhäute des unteren Dünndarms und des Dickdarms wahrnehmen. Häufiger zeigten sich unter dem Endocard in der linken Herzkammer einige wenige kleine Blutaustritte.

Die Vertheilung des Morphins bis zu einer Viertelstunde ist in Worten ausgedrückt folgende: Das Morphin in das Venenblut der Katze eingeführt, kommt binnen 15 Minuten zu über 30% als unverändertes Morphin in der Leber zur Abscheidung. Ein anderer Theil des Alkaloides geht vom Blut getragen unverändert in die Nieren, Lungen, in den Speichel und Magen über. Im Blut resp. Serum nimmt die Quantität des vorhandenen unveränderten Morphins rasch ab; nach 15 Minuten und später ist es im Serum nicht mehr nachzuweisen. An Stelle des unveränderten Morphins ist nun im Serum gepaartes zu constatiren. Die Bildung des letzteren muss offenbar innerhalb der angegebenen 15 Minuten schon beginnen, denn wir sehen, dass z. B. das Gehirn mit aller Deutlichkeit innerhalb der genannten Zeit gepaartes Morphin aufweist. Ob bei der Bildung des gepaarten Morphins das Blut selbst als umwandelndes

Von 0,06 g in das Venenblut des Katzenorganismus eingeführten Morphins fand sich wieder

nach Verlauf von	I. im Blute resp. Serum	II. in der Leber	III. in den Nieren und dem Harn	IV. im Magen und Inhalt	V. in den Lungen	VI. in der Milz
1/4 St.	M. unv. = Spuren; M. gep. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %.	M. unv. = ca. 0,02, d. h. **33,0** %; M. umg. = Spuren.	in den Nieren: M. unv. = ca. 0,003, d. h. **5,0** %; im Harn = nichts.	M. unv. = ca. 0,002, d. h. **3,3** %.	M. unv. = ca. 0,0006, d. h. **1,0** %.	M. gep. = ca. 0,0005, d. h. **0,85** %.
1 St.	M. gep. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %.	M. unv. = ca. 0,006, d. h. **10,0** %; M. umg. = ein Theil.	in Nieren + Harn: M. unv. = ca. 0,003, d. h. **5,0** %; in den Nieren: M. umg. = ein Theil.	M. unv. = ca. 0,001, d. h. **1,6** %.	M. unv. = ca. 0,0007, d. h. **1,1** %.	M. gep. = ca. 0,0006, d. h. ca. **1,0** %.
2 St.	M. gez. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %.	M. unv. = ca. 0,001, d. h. **1,6** %; M. umg. = ein gross. Theil.	in den Nieren: M. unv. = geringer Theil; M. umg. = ein recht ger. Theil; im Harn: M. unv. = ca. 0,002 d. h. **3,3** %.	M. unv. = ca. 0,0009, d. h. **1,5** %.	M. unv. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %.	M. gep. = ca. 0,0006, d. h. **1,0** %.
2 1/2 St.	M. gep. = ca. 0,0007, d. h. **1,1** %.	M. unv. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %; M. umg. = ein sehr grosser Theil.	in den Nieren: M. umg. = ein gross. Theil; im Harn: M. unv. = ca. 0,003, d. h. **5,0** %.	M. unv. = ca. 0,0006, d. h. **1,0** %.	—	—

bis	VII. im Gehirn	VIII. im Rückenmark	IX. im oberen Dünndarm	X. im unteren Dünndarm	XI. im Dickdarm und in den Fäces	XII. im Speichel
1/4 St.	M. gep. = ca. 0,0006, d. h. **1,0** %.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	M. unv. = von Spuren bis 0,0015, d. h. bis **2,5** %.
1 St.	M. gep. = ca. 0,0007, d. h. **1,1** %.	M. gep. = ca. 0,0005, d. h. **0,85** %.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	M. unv. = ca. 0,0005, d. h. **0,85** %.	M. bedeutet Morphin, unv. „ unverändert, gep. „ gepaart, umg. „ umgewandelt.
2 St.	M. gep. = ca. 0,0008, d. h. **1,3** %.	M. gep. = ca. 0,0006, d. h. **1,0** %.	M. unv. = Spuren; M. umg. = Spuren.	M. unv. = Spuren; M. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,0009, d. h. **1,5** %.	
2 1/2 St.	M. gep. = ca. 0,0009, d. h. **1,5** %.	M. gep. = ca. 0,0007, d. h. **1,1** %.	M. unv. = ca. 0,0005, d. h. **0,85** %; M. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,0005, d. h. **0,85** %; M. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,001, d. h. **1,6** %.	

Agens auftritt oder mit Hülfe anderer Organe die Veränderung bewirkt oder gar nur als Träger und Vertheiler fungirt, kann ich fürs erste nicht entscheiden. Im Verlauf von 15 Minuten kommt in der Leber neben unverändertem Morphin ein sehr geringer Theil umgewandeltes Morphin vor. In den anderen Untersuchungsobjecten: dem ganzen Darm, Harn, Rückenmark sind innerhalb der genannten Zeit weder Morphin noch seine Umwandlungsproducte nachweisbar.

Nach einer Viertelstunde beobachten wir mit Zunahme der Zeit bis zu $2^1/_2$ Stunden eine starke Abnahme des unveränderten Morphins, besonders in der Leber, weniger im Magen, und ein allmähliges Uebertreten des unveränderten Morphins aus den Nieren in den Harn. In den Lungen dagegen sowie im Darm, besonders im Dickdarm, erblicken wir eine Zunahme des unveränderten Alkaloides. Gleichfalls eine Zunahme erfährt auch das gepaarte Morphin und zwar in Milz, Gehirn und Rückenmark; ebenso verhält sich das umgewandelte Morphin in der Leber und den Nieren; mit steigender Vergiftungsdauer nimmt letzteres Umwandlungsproduct in Leber und Nieren zu und findet sich allmählig dann auch im Dünndarm.

Was den Harn anlangt, so herrschte lange Zeit Unklarheit darüber, ob Morphin nach seiner Einführung in den Organismus im Harn überhaupt wieder erscheint. Kauzmann (1868) unter Prof. Dragendorff ist der erste, welcher nach an Menschen und Thieren ausgeführten Versuchen die Behauptung aufstellte, dass das Alkaloid nach Einnahme selbst bis zu einem Centigramm stets mit Sicherheit im Harn constatirt werden kann. Die Tragweite dieses Ergebnisses bei den ja so häufig vorkommenden Morphinvergiftungen lässt sich leicht ermessen. Es erschienen daher auch in der Folgezeit behufs Controllirens der so wichtigen Kauzmann'schen Behauptung zahlreiche Arbeiten. Beim Prüfen und Vergleichen der diesbezüglichen von den Autoren gemachten Angaben über den Harn gewinnt man den Eindruck, dass Kauzmann's Behauptung richtig ist. Schneider (p. 45) schliesst sich Kauzmann's Ansicht vollständig an; Marmé wies bei Vergiftungsversuchen (mit 0,01—0,015 g Morphin) an Katzen und Kaninchen das Alkaloid gleichfalls im Harn stets nach, bei Menschen wenigstens nach Eingabe von 0,1 g und höheren Dosen. Wenn andere Autoren nicht gleiche positive Resultate erhalten haben, so ist der Grund, wie Dragendorff (Erm. d. G.) schon bemerkt, oft in der angewandten Methode zu suchen. Als eclatantes Beispiel für letzteren Ausspruch dürfte die 1886 erschienene und schon erwähnte Arbeit von Donath dienen. Donath konnte selbst nach Eingabe von über 1 g Morphin selbiges niemals im Harn nachweisen. Ziehen wir in Erwägung, dass genannter Autor zur Fällung und Bestimmung des Morphins aus Harn Kaliumquecksilberjodid (Mayer's Reagens) gebrauchte, dass aber dieses Reagens in einer 50 ccm betragenden und dabei 1 cg Morphin enthaltenden wässerigen Flüssigkeit noch keinen Niederschlag erzeugt, ziehen wir ferner in Erwägung, dass Donath vermittelst seiner Methode in einer Harnmenge von 1000 ccm 0,2 g hinzugesetztes Morphin als unterste Grenze der Nachweisbarkeit bezeichnete, so wird man die negativen Resultate, die er bei seinen

Thierversuchen erhielt, verständlich finden. Hinsichtlich der in der Literatur verzeichneten Differenzen über den Nachweis des Morphins im Harn möchte ich im Uebrigen zum grössten Theil mich dem Ausspruch Marmé's und Schneider's anschliessen. Letzterer Autor bemerkt: „Man kann die Gegner der Kauzmann-Dragendorff'schen Anschauung sehr gut in zwei Gruppen theilen. Zur ersten gehören diejenigen, welche zur Isolirung des Morphins aus dem Harn sich einer abweichenden Methode bedient haben. Zur zweiten gehören diejenigen, welche eine an und für sich sehr gute nämlich die Otto-Dragendorff'sche Methode anwandten, dieselbe aber nicht vollkommen beherrschten. Dass in der That diesbezügliche Schwierigkeiten bestehen, scheint die Bemerkung Prof. Marmé's zu bestätigen, dass nämlich das Wiederfinden des Alkaloides im Harn von Thieren für geübte Arbeiter durchaus nicht schwierig sei."

Mir gelang es stets, Morphin im Harn der Versuchsthiere nachzuweisen, vorausgesetzt, dass der Körper der Thiere genügende Flüssigkeitsmengen vorräthig besass, um überhaupt das Morphin in die Blase befördern zu können. In manchen Fällen hatte ich nämlich bei seit 12 Stunden hungernden und durstenden Thieren beobachten können, dass nach vorgeschriebener Vergiftungsdauer selbst bis zu 1 Stunde bei der Section Harnmengen von 10—30 ccm in der Blase sich vorfanden, dass dieser Harn jedoch kein Morphin aufwies, sondern dass statt dessen die ganze in der Tabelle angegebene Morphinmenge in den Nieren aufgespeichert vorlag. Die genannten 10—30 ccm Harn befanden sich gewiss noch von der Zeit vor der Vergiftung her in der Blase, und Morphin, welches vom Blut in den Nieren abgelagert worden war, konnte des Flüssigkeitsmangels wegen nicht in die Harnblase gelangen.

Aus 250 ccm normalem Harn, dem 1 mg Morphin. hydrochlor. zugesetzt war, gelang es mir, das Alkaloid vermittelst des Formalinreagens im Isolirungsrückstande deutlich zu erkennen; die unterste Grenze der Empfindlichkeit ist damit aber noch nicht angegeben.

Es lag mir daran, auch einmal menschlichen Morphiumharn zu untersuchen. Durch Liebenswürdigkeit des Herrn W. v. Oe. bekam ich Harn (330 ccm) einer Morphinistin, die täglich (8 Jahre lang) 1,2—1,35 g Morphin. hydrochlor. vermittelst 40 Injectionen subcutan erhält. Der Harn war von 12 Uhr Abends bis 6 Uhr Morgens gesammelt worden. Die Reaction desselben war neutral. Die quantitative Bestimmung ergab im Ganzen 11 Decimilligramm unveränderten Morphins. Natürlich wurde hierbei durch Zerlegung des Doppelsalzes das Morphin noch als solches identificirt, sowohl mit dem Formalinreagens als auch durch die Krystallform. Ein zweites Mal betrug die unter den genannten Bedingungen gesammelte Harnmenge derselben Morphinistin 240 ccm. Diese Harnportion reagirte stark sauer. Die quantitative Bestimmung ergab diesmal einen Gehalt von 7 mg unverändertes Morphin. Der Morphinistenharn enthält also unzweifelhaft Morphin und zwar in unverändertem Zustande.

Was den Magendarmcanal als Ausgangspforte für das im Blute befindliche Gift anlangt, so entdeckte Marmé 1883 die Ausscheidung des subcutan injicirten Morphins durch die Magen-

schleimhaut in den Magen. Sein Schüler Leineweber führte durch Untersuchungen an Thieren diese wichtige Beobachtung weiter aus; Alt (1889), der damalige Assistent Hitzig's, vervollständigte sie und übertrug das Ergebniss auch auf den Menschen. Alt will nach subcutaner Injection bedeutende Mengen Morphin, schätzungsweise bis 50 %, wie er mittheilt, aus den Ausspülungsflüssigkeiten des Magens wiedergewonnen haben, und er erkannte in der Magenausspülung, wenn sie rechtzeitig ausgeführt wird, eine oft lebensrettende Operation. Dass ein Theil, wenn auch kein bedeutender, der von Alt angegebenen Morphinmenge nicht aus der Magenschleimhaut, sondern aus den verschluckten, Morphin enthaltenden Speichelmengen stammt, hat Rosenthal schon bewiesen. Bongers erwähnt, dass er aus einer Magenausspülungsflüssigkeit eines vergifteten Hundes eine sehr spärliche Morphinreaction erhalten habe. Prévost erhielt aus Magenausspülungsflüssigkeiten ca. 1 % des eingeführten Morphins wieder. Bei meinen Untersuchungen habe ich nie mehr als ca. 3,3 % Morphin aus der Magenschleimhaut isoliren können incl. des Morphins, welches in den während der Vergiftungsdauer verschluckten Speichelmengen enthalten war. Die Menge des im Mageninhalte befindlichen Morphins habe ich bei meinen Versuchen nicht festgestellt; es unterliegt aber gar keinem Zweifel, dass sie wesentlich kleiner als 3,3 % war; die Hauptmenge des Alkaloides sass eben noch in der Substanz der Schleimhaut. Es ist wahrscheinlich oder wenigstens möglich, dass bedeutend grössere Morphinmengen in den Magen hinein durch die Magenschleimhaut ausgeschieden worden wären, wenn statt eines leeren oder fast leeren Magens, wie bei meinen Versuchen, der Magen nach Alt stets mit säurehaltigem Wasser angefüllt gewesen wäre. Das morphinhaltige Blut hatte bei meinen Versuchen offenbar keine Möglichkeit das Morphin dauernd aus der Magenschleimhaut auszuscheiden, da die Flüssigkeit fehlte. Ein Theil des Morphins verblieb einige Zeit in der Magenmucosa, der andere, vielleicht bei weitem grössere Theil, wurde vom Blut wieder aufgenommen und in andere Organe weiter getragen.

Es ist gelungen (cf. Neumann u. A.) auch in tieferen Theilen des Magendarmcanals, ja selbst im Koth das subcutan eingespritzte Gift wiederzufinden. Die Ausscheidung des Morphins durch den Magendarmcanal vom Blute aus ist demnach wohl, auch wenn man auf meine Versuche keine Rücksicht nimmt, als feststehend zu betrachten. Ob aber gleichzeitig neben dem Magen einzelne Darmtheile, und welche besonders an der Ausscheidung sich betheiligen, steht noch nicht fest. Innerhalb der ersten 2 Stunden konnte ich im ganzen Dünndarm weder unverändertes noch umgewandeltes Morphin nachweisen. Erst nach 2 Stunden traten Spuren desselben im Dünndarm auf. Weiter beobachtete ich, dass Morphin in dem Dickdarm offenbar unabhängig vom Dünndarm durch das Blut schon innerhalb der ersten Stunde unverändert ausgeschieden wird. Der Uebergang des Morphins aus den Organen in den Darmcanal geht demnach nicht rasch, sondern relativ sehr langsam vor sich. Auf letzteren Umstand hat übrigens schon Kauzmann hingewiesen.

In neuester Zeit hat man öfters constatiren können, dass Morphin nach Einnahme auch im Speichel sich auffinden lässt; speciell von Rosenthal wurde diese Frage experimentell ausführlicher erörtert. Genannter Autor konnte mehrere Tage hindurch nach Eingabe von Morphin dasselbe im Speichel wiederfinden (ein Theil war vielleicht gepaart?) und kommt zu folgendem Schluss: „Ein normaler Mageninhalt, der aus einem Gemisch von Speiseresten, Schleimsecret der Magendrüsen etc. besteht, erfordert, um Morphin exact isoliren und nachweisen zu lassen, eine so complicirte und lang andauernde Methode der Untersuchung, dass es dem Gerichtsarzt oder Chemiker nur erwünscht sein kann, wenn er auf Grund der vorstehenden Untersuchungen nunmehr auch den Speichel zum Gegenstande der Prüfung machen und auf dem oben beschriebenen Wege in kürzester Zeit und mit der gleichen Zuverlässigkeit zum Ziel gelangen kann.“ — Meine Experimente wiesen in der That im Speichel schon in den ersten 15 Minuten recht beträchtliche Morphinmengen auf. Merkwürdig individuell verschieden verhielten sich dabei jedoch die Thiere. Eine grosse Zahl derselben speichelte in der angegebenen Zeit überhaupt nicht oder sehr wenig, andere Katzen speichelten wiederum sehr viel. In letzteren grösseren Speichelmengen fand ich nun mehrfach 2,5 % unverändertes Morphin, oft aber auch weniger, selten jedoch nur Spuren desselben.

Wir ersehen, wenn wir alle Ergebnisse überblicken, dass fast die ganze Menge des injicirten Morphins schon nach kurzer Zeit aus dem Blute in die einzelnen Organe abgeschieden und von diesen mit solcher Intensität zurückgehalten wird, dass es sich durch eine Ausspülung mit recht viel Zucker-Kochsalzlösung weder als unverändertes Alkaloid noch als dessen Paarungs- oder Umwandlungsproduct aus denselben wieder entfernen lässt. Die Annahme, dass das Morphin in den Organen einfach mechanisch abgelagert sei, muss daher von der Hand gewiesen werden; die Organe ziehen das Morphin kraft eines vitalen Processes aus dem Blute heraus und halten es offenbar cellulär gebunden fest.

Wir ersehen ferner aus der Tabelle, dass vom eingespritzten Morphin etwa 5 % im Harn, etwa 2,5 % im Speichel, über 3 % im Magen und gegen 2 % im Dickdarm resp. Koth binnen weniger Stunden wiedererscheinen, die, wenn sie rechtzeitig entfernt werden, an der weiteren Vergiftung keinen Antheil mehr haben. Also mindestens 12 % Alkaloid können, wenn der Versuch an der intravenös vergifteten Katze einen Schluss auf den subcutan vergifteten Menschen verstattet, vom eingeführten Morphin durch rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen (Auswaschen des Magens, klysmatische Entleerung des Dickdarmes, Katheterisiren der Blase) dem Organismus wieder entzogen werden. Weitere 33 % des Giftes entzieht die Leber sofort dem Kreislauf und schützt dadurch das Centralnervensystem vor momentaner Ueberschwemmung, deren Erfolg sonst sofortiger Tod sein müsste. Da ich erst in der letzten Zeit meines Arbeitens das gepaarte Morphin in einzelnen genannten Organen erkannte, vermochte ich leider nicht, dasselbe bei meinen Untersuchungen, wie in Leber, Nieren, Harn,

Dünndarm, in denen es mit grösster Wahrscheinlichkeit auch vorkommt, zu berücksichtigen. Es bleiben also schon nach dieser Rechnung, die noch gar nicht alle Organe berücksichtigt, nur etwa 50 % des Giftes übrig, welche eine schädliche Wirkung auf das Gehirn entfalten können.

Im Hinblick auf den Umstand, dass bei meinen Morphinvergiftungsversuchen Anwesenheit, sowie auch Zunahme des „gepaarten" Morphins in einigen Organen zu constatiren war, muss von jetzt ab bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen die anzuwendende Isolirungsmethode dahin modificirt werden, dass das „gepaarte" Morphin nach seiner Aufnahme in Alkohol oder nach seiner vollständigen Isolirung zerlegt wird, um dadurch eine intensivere Reaction auf unzersetztes Morphin entstehen zu lassen, als sie ohne diese Manipulation sich ergeben würde.

Handelt es sich um tödtlich verlaufende Morphinvergiftungen nach subcutaner Injection, so muss ich mich nicht allein für den Harn, sondern auch für die Nieren als die günstigsten Untersuchungsobjecte aussprechen. Ein gewisser Theil Morphin wird in dieselben stets ausgeschieden und lässt sich aus diesen (ausser Speichel) relativ leichter isoliren als aus anderen Organtheilen und den Fäces.

Als ein bemerkenswerthes Factum führe ich endlich noch an, dass bei einer trächtigen Katze nach Vergiftung mit 0,06 g Morphin und nach 25 Minuten post Injectionen erfolgter Entblutung, die vier vorhandenen Embryonen (zusammen ca. 40 g schwer) eine sehr deutliche Reaction auf unverändertes Morphin mit meinem Formalinreagens gaben, die gemeinsamen Placenten gaben ebenfalls eine sehr deutliche Reaction, während das gemeinsam in Arbeit genommene Fruchtwasser keine Reaction aufwies. Der rasche Uebergang des Morphins in den kindlichen Kreislauf ist damit von Neuem und zwar auf anderem Wege als bisher dargethan. Dass Kinder morphiumsüchtiger Mütter morphiumsüchtig zur Welt kommen, kann uns danach nicht mehr wundern.

X. Ueber Morphinätherschwefelsäure.

Morphinätherschwefelsäure ist schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol, Aether; sie löst sich in etwa 100 Theilen heissen Wassers und viel leichter in Alkalien. Um die Säure zu zerlegen, muss man sie mit verdünnter Salzsäure längere Zeit auf dem Wasserbade erhitzen. Hierbei zerfällt sie in Morphin und Schwefelsäure. Weitere Bemerkungen über die Formel und die Darstellung der Säure siehe bei Stolnikow[43]). Eben dieser Autor berichtet über zwei Vergiftungsversuche, die er mit der genannten Säure unter Prof. Baumann ausgeführt hatte. Die Versuchsthiere waren zwei Hunde. Der eine Hund erhielt nach vier vorhergegangenen Hungertagen per os 4,9 g Morphinätherschwefelsäure (entspricht 3,702 g reinen Morphins) in kleine Fleischstückchen gehüllt; der andere Hund bekam 2 g von dem Salze

der Säure. In den aufgefangenen Harnmengen konnte Stolnikow weder bei dem einen noch dem anderen Hunde irgend eine Spur von Morphinätherschwefelsäure oder Morphin auffinden. Bezüglich der Wirkung des genannten Salzes — bemerkt Autor — hatte er einige Versuche an Menschen ausgeführt; auch hier sollen sich keine narcotischen Erscheinungen gezeigt haben. Bei Personen, welche z. B. durch 0,01 g Morphin. hydrochlor. vollkommen beruhigt wurden, blieben 10—12mal grössere Dosen von Morphinätherschwefelsäure ohne jegliche Wirkung. Stolnikow kommt zum Schluss, dass die Morphinätherschwefelsäure trotz ihrer geringen Wirkungen höchst wahrscheinlich unverändert zur Resorption gelangt und in eine oder mehrere noch unbekannte Schwefelsäuren im Organismus umgewandelt wird, da eine beträchtliche Steigerung der Aetherschwefelsäureausscheidung danach wahrgenommen wird. Wie die Vertheilung der Säure im Organismus ist, darüber liegen keine Versuche vor. Ich möchte daher wenigstens einen solchen mittheilen.

Als Versuchsthier diente eine Katze, 2400 g schwer. Intravenös erhält dieselbe innerhalb 10 Minuten 0,1 g Morphinätherschwefelsäure (Präparat von Prof. Baumann) als Natriumsalz in 3 ccm Wasser gelöst. Bald nach der Injection wies die Katze starke Pupillenerweiterung auf. Sie zeigte in der ersten Stunde sehr geringe Aufregung, welche allerdings in der Folge zunahm. Die physiologischen Erscheinungen, welche auch von Prof. Kobert an der Hand vieler Versuche geprüft worden sind, sind bei Katzen im Allgemeinen denen bei der Morphinvergiftung ähnlich; jedoch treten sie nicht so heftig auf. Ich kann also einen principiellen qualitativen Unterschied der Wirkung zwischen Morphin und dem morphinschwefelsauren Natron nicht zugeben, sondern nur einen quantitativen.

Circa 2 Stunden nach der Injection fand man die Katze todt; von einer Durchspülung der Organe mit Zuckerkochsalzlösung musste daher Abstand genommen werden. Ich konnte nur das Blut einfach ausfliessen lassen.

Die Section wies unter dem Ueberzug der Lunge kleine Blutaustritte auf; im Herzen fanden sich solche nicht vor. Die Darmschleimhaut war nicht hyperämisch, sondern blass.

Die Behandlung der Organe war folgende: Die Objecte wurden im Allgemeinen der gleichen Behandlung unterzogen, wie in dem oben angegebenen Gange. Von Aenderungen sind nur die folgenden zu nennen. Ist man dem Gange bis B. gefolgt, so übergiesst man dann den Rückstand mit recht viel verdünnter Salzsäure und dampft bis zur Trockene ein. War Morphinätherschwefelsäure in dem betreffenden Object vorhanden, so finden wir jetzt durch den erwähnten Process mit Salzsäure dieselbe nun als Morphin in dem schwarzen Rückstande. Letzterer wird, ohne dass man Alkohol, der hier überflüssig ist, hinzusetzt, direct mit Wasser angerührt und in ein Reagensglas gebracht. Bei Blut und Leber wird vorher filtrirt. Hierauf wird die schwach angesäuerte Lösung mit Amylalkohol ausgeschwenkt und, wie in meinem Gange angegeben ist, weiter behandelt.

Der Mageninhalt kam nicht in Betracht, da er aus einem Gemenge von Grütze bestand. Von Harn fand sich in der Blase nur 2 ccm vor. Eine Reaction auf Morphinanwesenheit trat nicht ein, auch

nicht aus einigen (ca. 4) während der Injection aufgefangenen Speicheltropfen. Ein negatives Resultat wurde ferner erzielt aus Gehirn, Milz, Rückenmark. Eine überaus intensive Reaction mit meinem Formalinreagens auf Morphin erhielt ich dagegen aus den Nieren, eine sehr deutliche Reaction ferner aus dem Blute (ca. 25 ccm), eine deutliche aus der ganzen Darmschleimhaut, eine intensive Reaction endlich aus der Leber. Spuren von Morphin zeigten sich in der Magenschleimhaut.

Sollte die Morphinätherschwefelsäure therapeutisch etwa noch in Aufnahme kommen, so würde es sich empfehlen, diese Versuche fortzusetzen. Zu einer vorläufigen Orientirung reicht auch dieser eine aus.

XI. Gesammtergebnisse.

1. Vermittelst meiner Methode des Ausschwenkens gelang es mir, Morphin nach intravenöser Injection von 0,06 g in 13 verschiedenen Objecten von Katzen nachzuweisen, und zwar theils als unverändertes, theils als gepaartes, theils als umgewandeltes. Das umgewandelte Morphin konnte auch auf künstlichem Wege aus einer Mischung von Leber, Glykogen, reinem Morphin etc. mehrmals dargestellt werden.

2. Ueber die Vertheilung dieser drei verschiedenen Morphinportionen im Organismus von Katzen liegen in der S. 161 mitgetheilten Tabelle zahlreiche Beobachtungen vor, die sich auf verschiedene Zeiten der Vergiftungsdauer beziehen. Die unverändert gebliebenen Morphinmengen sind hierbei meistens quantitativ bestimmt worden.

3. Alle drei Morphinportionen werden meinen Versuchen nach von allen untersuchten Organen mit einer Intensität zurückgehalten, dass eine Zuckerkochsalzlösung sie aus denselben bei Durchspülung der Gefässe nicht entfernen kann.

4. Die Identität des isolirten unveränderten Morphins konnte auf zweierlei Art bestimmt werden: a) vermittelst mehrerer von mir entdeckten Reagentien, die zum Theil mit anderen organischen Körpern andere, aber ebenfalls charakteristische und empfindliche Farbenreactionen geben, b) mit Kaliumcadmiumjodid, welches das isolirte salzsaure Morphin in eine typische Krystallform überführt.

5. Das intravenös eingeführte Morphin geht als solches bei einer trächtigen Katze innerhalb 25 Minuten in sehr deutlich nachweisbaren Mengen in die Embryonen und Placenten über.

6. Es ist unbedingt nothwendig, bei Morphinvergiftungsfällen eine Zerlegung des im Organismus sich anhäufenden „gepaarten“ Morphins vorzunehmen und zwar bevor Reactionen auf unverändertes Morphin angestellt werden.

7. Auch das morphinätherschwefelsaure Natron häuft sich wie das Morphin nach intravenöser Injection in der Darmschleimhaut und in der Niere an.

8. Mit Anlehnung an E. Schmidt[41]) muss auch ich betonen: „In Berücksichtigung der zahlreichen Schwierigkeiten, mit denen die Ausmittelung der Alkaloide verknüpft ist, sollte dieselbe in toxikologischen Fällen nur von solchen Apothekern und Chemikern übernommen werden, welche durch reichliche Uebung sich in den Besitz der nöthigen Erfahrungen auf diesem schwierigen Gebiet der analytischen Chemie gesetzt haben.“ Gerade für das Morphin sind diese Schwierigkeiten grösser als der Unerfahrene meint. Gerade dieser Schwierigkeiten wegen wird der sachverständige Leser es entschuldigen, dass ich in meiner Schrift die Morphinfrage keineswegs gelöst, sondern nur einen kleinen Baustein zur Lösung derselben beigetragen habe. Dass es jetzt darauf ankommt, das gepaarte und das umgewandelte Morphin auch an anderen Thieren und am Menschen nachzuweisen, sie zu analysiren und ihre Structur zu ermitteln, ist selbstverständlich. Möchten meine Versuche dazu den Anstoss geben!

XII. Anhang. Ueber das Pancin.

In einigen Beziehungen erinnert das nachstehend besprochene Alkaloid entfernt an Morphin. Ich erlaube mir daher einige Angaben über dasselbe hier mit zum Abdruck zu bringen.

Unter dem Namen Pançe-Nüsse kommen einem Berichte von E. Merck vom 23. October 1893 an Prof. Kobert zufolge die Früchte von der im Kongogebiete einheimischen Penthaclethra macrophylla in den Handel. Die Franzosen nennen sie Graines d'Owala. E. Merck hat daraus ein Alkaloid dargestellt, welches er Pancin oder Paucin nennt. Letzterer Name dürfte wohl auf einem Schreibfehler beruhen. Dieses Alkaloid wurde als salzsaures Salz zum Zweck einiger orientirenden Versuche an Prof. Kobert gesandt.

Das Pancinum hydrochloricum reagirt neutral. Das Handelspräparat stellt ein weisses amorphes Pulver vor, welches durch Wasserzusatz bei längerem Stehen gelblich gefärbt wird. Es löst sich in 70 Theilen kalten Wassers, in 2 Theilen kochenden Wassers, in 270 Theilen absoluten Alkohols; wasserhaltiger Alkohol löst bedeutend mehr. Die heissgesättigte Lösung lässt beim Erkalten torpedoförmige Krystalle ausfallen. Die empirische Formel des Pancins ist $C_{120}H_{20}N_{14}O_{96}$. Das Pancinum hydrochloricum wird nicht aufgenommen von saurem und von ammoniakalischem Aether, Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Essigäther, auch nicht von saurem Amylalkohol; ammoniakalischer Amylalkohol nimmt nur Spuren auf. Das freie Pancin ist eine starke Base, welche Salzsäure neutralisirt. Im Ueberschuss von NH_3 und noch leichter im Ueberschuss von Natronlauge ist die Base löslich. Sowohl sie selbst wie ihre Salze neigen zur Zersetzung durch Oxydation, wenn sie feucht der Luft ausgesetzt werden. Diese Zersetzungen gehen immer mit gelber, dann grüner Verfärbung vor sich. Pancinum hydrochloricum in Substanz wird durch

alkalisch reagirende Substanzen, wie z. B. Aetzalkalien, alkalischen Erden, Alkalicarbonaten, Ammoniak besonders leicht zersetzt, indem es sich dabei ebenfalls gelb bis grasgrün färbt. Diese gelbe Farbe zeigt sich noch, wenn sehr geringe Mengen Pancinum hydrochloricum vorliegen, selbst bei Anwesenheit von 1 Centimilligramm Pancin entsteht bei Zusatz eines Tropfens einer sehr concentrirten Lösung Alkalicarbonat eine noch deutlich werdende Grünfärbung. In wässeriger Lösung wird Pancinum hydrochloricum ebenfalls durch alkalisch reagirende Substanzen grün gefärbt; nach einigem Stehen der Flüssigkeit beobachtet man nun ein theilweises Ausscheiden des Pancins in grünen Flocken. Auf viele Reagentien wirkt das Alkaloid reducirend, so z. B. auf Argentum nitricum (kalt) und auf Fehling'sche Lösung (heiss). Hinsichtlich anderer Reactionen zeigt z. B. Fröhde's wie auch mein Formalinreagens mit Pancinum hydrochloricum noch bei 6 Centimilligramm eine rothviolette Farbenreaction. Die Reaction wird am zweckmässigsten der Art ausgeführt, dass das Pancin zuerst mit circa einem halben Tropfen concentrirter H_2SO_4 sehr kurze Zeit erhitzt (bis zum eben aufsteigenden Dampf der H_2SO_4) und erst dann eines der oben genannten Reagentien zum erkalteten Rückstand hinzugefügt wird. Concentrirte H_2SO_4 löst für sich allein Pancinum hydrochloricum mit gelblicher Farbe auf. Eisenchlorid färbt das Pancin intensiv grün und zwar noch bei 10000facher Verdünnung; Zusatz von Ammoniak bedingt sofort dunkelrothe Färbung.

Von Fällungen mit Alkaloidreagentien nenne ich die folgenden:

Die unterste Grenze des Niederschlages von salzsaurem Pancin mit

Brombromkali	liegt bei	0,02	g Pancin		
Kal. bichromicum	„ „	0 0006	„ „		
Kal. chromicum	„ „	0,0005	„ „		
Quecksilberchlorid	„ „	0,02	„ „		
Ac. picronitricum	„ „	0,0008	„ „	(bei längerem Stehen)	
Amm. molybdaenicum	„ „	0,0008	„ „	„ „ „	
Phosphormolybdänsäure	„ „	0,0005	„ „	„ „ „	
Jodjodkali	„ „	0,0002	„ „	„ „ „	
Nessler's Reagens	„ „	0,0005	„ „		
Kaliumquecksilberjodid	„ „	0,0009	„ „		
Kaliumwismuthjodid	„ „	0.0001	„ „		
Kaliumcadmiumjodid	„ „	0,001	„ „		
Tannin	„ „	0,02	„ „		
Vanadinsaures Ammon	„ „	0,001	„ „		
Goldchlorid	„ „	0,001	„ „		
Platinchlorid	„ „	0,001	„ „		

Das Pancinum hydrochloricum in Krystalle überzuführen gelang mir nicht, weder aus wässeriger noch alkoholischer Lösung, und zwar weder vermittelst Ammoniummolybdat noch vermittelst Pikrinsäure, neutralem chromsaurem Kali, Phosphorwolframsäure, vanadinsaurem Ammon, Ferrocyankalium, Goldchlorid, Platinchlorid, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumcadmiumjodid.

Die subcutane Eingabe von einigen Decigrammen Pancinum hydrochloricum rief bei Hund, Kaninchen und Katze keine störende Wirkung hervor, bei letzterer auch nicht einmal die Einführung eines ganzen Grammes. Ebenso zeigte sich keine Wirkung bei Menschen nach Einnahme von 0,2 g Pancinum hydrochloricum per os. Intravenös wurden

pro Kilogramm Katze 100 mg reactionslos vertragen. Das Mittel ist also ziemlich unwirksam.

Zum Zweck des Studiums der Vertheilung der Base im Organismus diente folgender Versuch: Ein Kater, 2900 g schwer, erhält 2 h. 55 m. am 28. VIII. 0,5 g Pancinum hydrochloricum in fünf Spritzen subcutan eingeführt. Den 29. VIII. um 9 h. Morgens wurde eine nochmalige Dosis von 0,5 g Pancinum hydrochloricum subcutan injicirt. Die ganze Zeit über zeigte der Kater keine Erscheinungen von Unwohlsein, Appetit war stetig vorhanden; der Zustand war überhaupt völlig normal. Der während dieser beiden Tage aufgefangene Harn sah stark trübe aus. Am 30. VIII. wurde der betreffende Kater bei völligem Wohlsein durch Entbluten getödtet. Bei der Section zeigten sich im Herzen unter dem Endocard in der linken Kammer einige kleine Blutaustritte, alle übrigen Organe waren normal.

Zur Untersuchung gelangten folgende Objecte: Gehirn, Magenschleimhaut mit geringer Menge Mageninhalt, Dünndarmschleimhaut, Dickdarmschleimhaut mit geringen Fäcesmengen, Nieren, Harn, Leber, Blut. Mit dem Harn und der Dickdarmschleimhaut (mit Darminhalt) erhielt ich intensive Reactionen auf Pancin und zwar schon vermittelst Natrium bicarbonicum. Die anderen Objecte gaben mir negative Resultate. Der Harn gab auch mit Eisenchlorid intensive Grünfärbung.

Das Pancin aus den beiden genannten Untersuchungsobjecten war insofern schwierig, einigermassen rein wieder zu gewinnen, als dasselbe von keinem der oben angeführten Ausschwenkungsagentien aufgenommen wird. Der Gang der Isolirung war im Allgemeinen derselbe wie bei Morphin, nur gebrauchte ich statt der Salzsäure hier nur Essigsäure zum Ausziehen des Alkaloides aus den Untersuchungsobjecten und wandte behufs Reinigung nach Ausschwenkungen mit Amylalkohol noch neutrales essigsaures Blei an. Ueberschüssiges Blei wurde mit Schwefelsäure entfernt.

Diese wenigen Angaben mögen über das Pancin genügen. Wie das Morphin lässt es sich schwer ausschütteln, ja noch viel schwerer als jenes. Wie das Morphin wirkt es auf manche Reagentien reducirend: Das Gemisch aus rothem Blutlaugensalz und Eisenchlorid wird wie durch Morphin so auch durch Pancin unter Bildung von Berlinerblau gebläut. Mit neutralem, sehr verdünntem Eisenchlorid giebt Morphin eine sehr charakteristische Blaufärbung, das Pancin eine sehr charakteristische Grünfärbung. Wie Morphin so wird auch Pancin zum Theil durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden. Eine therapeutische Verwendung dürfte das Pancin kaum finden; in chemischer Hinsicht dagegen ist es ohne Frage ein interessantes Alkaloid.

XIII. Literatur.

1. Alt, C., Untersuchungen über die Ausscheidung subcutan injicirten Morphins durch den Magen. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 25, 1889, p. 560.
2. Baruel, Revue méd. T. **1**, 1827.
3. Binet, Rev. méd. de la Suisse Rom. 1895, Febr.
4. Bongers, P., Ueber die Ausscheidung fremder Stoffe in den Magen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **35**, Heft 6, 1895.
5. Bornträger, A., Ueber den Uebergang des Morphins in den Harn. Arch. der Pharm. Bd. **17**, 1880, p. 119.
6. Bouchardat, Bull. de thérap. December 1861, refer. in Taylor Bd. **1**, p. 120.
7. Brestowski, A., Pharmakol. u. Toxikol. Leipzig 1894.
8. Buchner, Archiv f. Pharmac. Bd. **100**, 1859, p. 151; Neues Repert. f. Pharm. **16**, 1867.
9. Burkart, Ueber den Nachweis des Morphins im thierischen Organismus. Pharmaceut. Centralhalle 1883, Jahrg. **24**, p. 76.
10. Christison, Abhandlungen über die Gifte. Weimar 1831.
11. Cloëtta, Virchow's Arch. 1866, Bd. **35**, p. 369.
12. Donath, J. D., Schicksal des Morphins im Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger) Bd. **38**, 1889, p. 528.
13. Dragendorff, G., Ermittelung der Gifte, 4. Aufl., 1895.
14. Eliassow, W., Beiträge zu der Lehre von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.
15. Erdmann, Annalen der Chemie u. Pharm. Bd. **12**, 1862.
16. Fresenius und Neubauer, Auffindung des Morphins in Leichentheilen. Pharm. Centralhalle f. Deutschl. Jahrg. **14**, 1873.
17. Gräbner, F., Beiträge zur Kenntniss der Ptomaïne in gerichtlich-chemischer Beziehung. Diss. Dorpat 1882.
18. Gscheidlen, Arbeiten aus dem physiolog. Laboratorium zu Würzburg, 1869, p. 32.
19. Heger, Sur la diffusion inégale des poisons dans les organes. Rev. Intern. de Thérap. et Pharmacol. Bruxelles, Sept. 1894.
20. Hilger, cf. Gscheidlen, Arbeiten aus dem physiolog. Laboratorium zu Würzburg.
21. Jussewitsch, L., Ueber die Absorption von Alkaloiden in verschiedenen Organen. Würzburg 1886.
22. Kauzmann, Th., Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narcotins in thierischer Flüssigkeit und Geweben. Diss. Dorpat 1868.
23. Kippenberger, C., Beiträge zur Reinisolirung, quantitativen Trennung und chemischen Charakteristik von Alkaloiden und glukosidartigen Körpern in forensischen Fällen, mit Rücksicht auf den Nachweis derselben in verwesenden Cadavern. Separatabdruck.
24. Kobert, R., Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.
25. Kreissig, Ein Fall von Vergiftung durch Morphin. acet. Inaug.-Diss. Leipzig 1856.
26. Krouss, A., Friedrich's Blätter für gerichtliche Medicin 1883, p. 370—382.
27. Lamal, Bullet. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique 1888 durch Journ. de Pharm. et de Chimie T. **19**, 1889, p. 61.
28. Landsberg, Das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. **23**, p. 413.
29. Lassaigne, cf. Kauzmann, Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis etc. 1868.
30. Lefort, Journ. de chemie T. **11**, 1861.
31. Leineweber, K., Ueber Elimination subcutan applicirter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Inaug.-Diss. Göttingen 1883.
32. Maschka, Prager Vierteljahrsschrift Bd. **66**, 1860, p. 65.
33. Marmé, Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphinvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1883, Nr. 14.
34. Neumann, M., Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Codeïns bei Kaninchen. Inaug.-Diss. Königsberg 1893.

35. Notta und Lugan, Journ. de Pharm. et de Chimie [Sér. 5] T. **10**, p. 462.
36. Orfila, Allgemeine Toxikologie, übers. von Kühn, Bd. **2**, p. 46, Leipzig 1839.
37. Puschmann, A., Ueber Oxydimorphin und seine Wirkung auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Göttingen 1895.
38. Roger, G. H., Bericht der chemischen Gesellschaft 1888, p. 411.
39. Rosenthal, J., Ueber die Ausscheidung des subcutan injicirten Morphins durch den Speichel. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 49, 1893.
40. Scheibe, E., Pharm. Zeitschr. 1883, Jahrg. **22**, Nr. 4, p. 49.
41. Schmidt, E., Lehrbuch der pharm. Chemie **2**, 1887, p. 1114.
42. Schneider, R., Ueber das Schicksal des Coffeïns und Theobromins im Thierkörper nebst Untersuchungen über den Nachweis des Morphins im Harn. Diss. Dorpat 1883.
43. Stolnikow, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Hoppe-Seyler Bd. **8**, 1884.
44. Tauber, E., Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus. Pharm. Jahresber. 1890, Jahrg. **25**, p. 671.
45. Teegarten, Zur Casuistik der Morphinvergiftungen. Pharmac. Zeitschr. f. Russland, Jahrg. **26**, 1887, Nr. 18.
46. Taylor, Die Gifte. Deutsche Uebersetzung. Köln 1862, Bd. **1**, p. 346.
47. Vogt, E., Ueber das Auftreten von Morphin im Harn und den Fäces von Morphiumconsumenten. Arch. d. Pharm. 1875, Bd. **7**, p. 23.
48. Wislicenus, cf. Landsberg, Arch. f. d. ges. Physiol. etc.
49. Wormley, Die Entdeckung von Morphin im Harn, Blut und in den Geweben. Chem. News durch pharm. Centralhalle 1891, p. 45.
50. Prévost, J. L., Travaux du Laboratorie de thérapeutique experimentale de L'Université de Genève. 1896.
51. Hamburger, L. P., Joh. Hopkins Hospital Bulletin **5**, 1894, p. 94.
52. Otto, Ausmittelung der Gifte. 4. Aufl. Braunschweig 1896.

Die drei letzten Nummern sind mir erst während des Druckes zugegangen.